

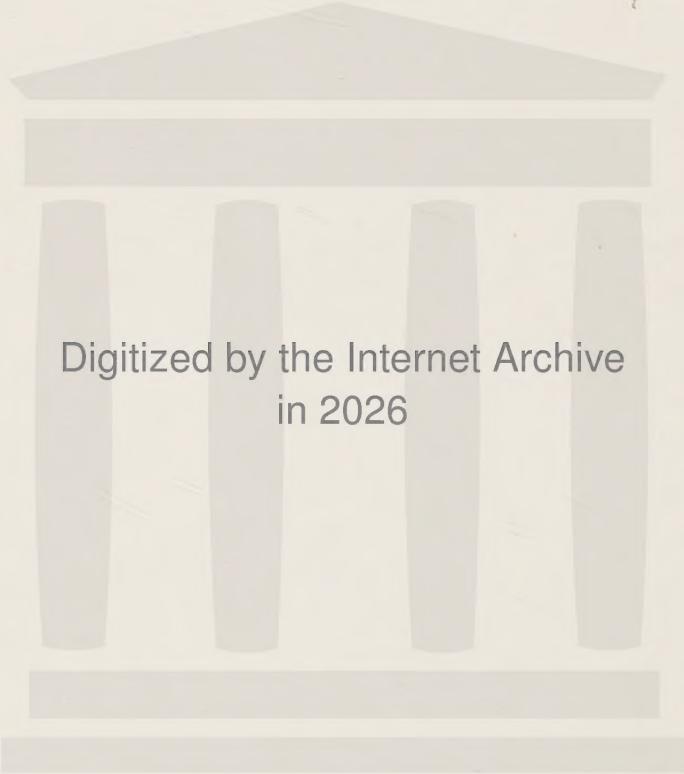
Aus der Kinderklinik der Johannes-Gutenberg-Universität
in Mainz

UNTERSUCHUNG ÜBER DAS LANGZEITVERHALTEN DER SERUMSPIEGEL
DER IMMUNOGLOBULINE: IgG, IgA, IgM und IgD BEI LIPOID-
NEPHROSE UND GLOMERULONEPHRITIS IM KINDESALTER

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin der Johannes-
Gutenberg-Universität in Mainz, den Medizinischen Fach-
bereich

vorgelegt von
Karl Kipfmüller
aus Emetzheim

Mainz 1979



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Kinderklinik der Johannes-Gutenberg-Universität
in Mainz

UNTERSUCHUNG ÜBER DAS LANGZEITVERHALTEN DER SERUMSPIEGEL
DER IMMUNGLOBULINE: IgG, IgA, IgM und IgD BEI LIPOID-
NEPHROSE UND GLOMERULONEPHRITIS IM KINDESALTER

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin der Johannes-
Gutenberg-Universität in Mainz, den Medizinischen Fach-
bereichen

vorgelegt von
Karl Kipfmüller
aus Emetzheim

Mainz 1979



Fachbereichsdekan: Professor Dr. E. Straub

1. Gutachter: Professor Dr. H. Schulte-Wisserman

2. Gutachter: Professor Dr. E.-M. Lemmel

UNTERSUCHUNG ÜBER DAS LANGZEITVERHALTEN DER SERUMSPIEGEL
DER IMMUNGLOBULINE: IgG, IgA, IgM und IgD BEI LIPOID-
NEPHROSE UND GLOMERULONEPHRITIS IM KINDESALTER

	Seite
A. <u>E I N L E I T U N G</u>	1
1. Klinik der Lipoidnephrose	1
2. Klinik der Glomerulonephritis	4
3. Zur Pathohistologie der Glomerulonephritiden	4
4. Zur Pathogenese der Glomerulopathien	6
5. Die Immunglobuline	11
6. Spezielle Fragestellung	13
B. <u>M A T E R I A L U N D M E T H O D E N</u>	15
C. <u>E R G E B N I S S E</u>	25
Ia. Das Verhalten der Immunglobuline in Ab- hängigkeit vom klinischen Stadium bei Patienten mit Lipoidnephrose	25
Ib. Das Verhalten der Immunglobuline in Ab- hängigkeit vom klinischen Stadium bei Patienten mit Glomerulonephritis	32
II. Vergleich der Immunglobulinspiegel von Lipoidnephrose- und Glomerulonephritis- patienten mit einem Normakollektiv	38
III. Verlaufsbeobachtung der Immunglobulin- spiegel	44
D. <u>D I S K U S S I O N</u>	48
E. <u>Z U S A M M E N F A S S U N G</u>	57

F. A N H A N G

Tabellarische Auflistung der Einzelergebnisse 59

G. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S 63

H. L E B E N S L A U F

A. E I N L E I T U N G

Immunologische Untersuchungen, insbesondere der Nachweis von Immunkomplexen in den Glomerula, haben dazu beigetragen, daß man die Glomerulonephritis zu den immunologisch bedingten Erkrankungen zählt (19, 58 , 53 , 81). Bei der Lipoidnephrose wurde die Zugehörigkeit zu den immunologischen Erkrankungen zwar immer wieder angenommen, jedoch nie schlüssig bewiesen; obwohl auch hierbei schon Immunglobulinablagerungen entlang der Basalmembran der Glomerula nachgewiesen wurden (30 , 73 , 34).

Im Rahmen eines umfassenderen Versuchs sollte mit verschiedenen Methoden aufgezeigt werden, ob und durch welche immunologischen Auffälligkeiten die Glomerulonephritis und die Lipoidnephrose im Kindesalter charakterisiert sind. Die vorliegende Untersuchung beschäftigt sich mit dem Verhalten der Serumspiegel der Immunglobuline: IgG, IgA, IgM und IgD bei beiden Krankheitsbildern während der akuten Phase und während eines langen Zeitraums danach.

1. Klinik der Lipoidnephrose

Die Lipoidnephrose des Kindes (Tabelle 1 zeigt die wichtigsten, zum Teil nur noch historischen Synonyma), die nach den pathohistologischen Befunden als minimal change lesion bezeichnet wird äußert sich klinisch als nephrotisches Syndrom. Eine Systematik des nephrotischen Syndroms zeigt Tabelle 2.

Tabelle 1: Synonyma für Lipoidnephrose

Idiopathische Nephrose	Minimal change lesion (36)
Glomerulonephrose	Epithelial cell disease (46)
Nephrose im Kindesalter	Foot-process disease (20)
Akute membranöse Glomerulonephritis (12)	Nil disease (26)

Die Erkrankung beginnt in der Mehrzahl der Fälle zwischen dem 1. und 6. Lebensjahr (79); Knaben erkranken häufiger als Mädchen (37 , 41). (siehe auch Tabelle 3). Im akuten Schub (Rezidiv) bieten die Patienten charakteristische Symptome: ausgeprägte, generalisierte Oedeme; selektive, massive Proteinurie (88 , 69 , 18); Hypo- und Dysproteinämie; Hyperlipidämie und Lipidurie. Der klinische Verlauf ist durch über Nacht einsetzende akute Schübe (Rezidive) und durch unterschiedlich lange Intervalle (Remissionen) geprägt. Die Frühphase der Remissionen (inkomplette Remission) ist gekennzeichnet durch

Tabelle 2: Systematik des Nephrotischen Syndroms (92)

I. PRIMÄRES N.S.	II. SEKUNDÄRES N.S.
<u>idiopathisch im eng.Sinn</u>	1.Schönlein-Henoch
1.Lipoidnephrose	2."akute" GN
<u>idiopathisch im weit.Sinn</u>	3.Lupus ery.diss.
2.minim.mesang.Prolif.(=1 7)	4.Goodpasture-Syndrom
3.fokale Glomerulosklerose	5.Periarteriitis nodosa
4.membranöse GN	6.Zirkul.Störungen
5.membrano-prolif. GN	7.Nierenvenenthrombose
6."persist." GN	8.Lues
(prolif./fokal)	9.Zytomegalie
<u>hereditär</u>	10.Malaria
7.Kongenitales N.S.(infantil)	11.Hepatitis u.a.Virosen
	12.Neoplasien (Hodgkin)
	13.Amyloidose
	14.Diabetes mellitus
	15.Nephrotoxine
	16.Strahlennephritis
	17.Alport-Syndrom

Tabelle 3: Verteilung der "primären" N.S. (92)

- Lipoidnephrose

90% aller "primären" NS

80% manifest zwischen 1. und 6. Lebensjahr

Knaben erkranken häufiger als Mädchen

- andere "primäre" N.S.

Majorität manifest nach dem 6. Lebensjahr

(Ausnahme fokale Glomerulosklerose)

Mädchen erkranken häufiger als Knaben

langsame Normalisierung der klinischen und Laborbefunde. Die Therapie der Lipoidnephrose ist vorgegeben durch die Tatsache, daß sie besonders gut auf die Behandlung mit Glukkokortikoiden anspricht (4); zirka 95% der erkrankten Patienten sind "steroid-sensibel" (46 , 88 , 21). Bei den restlichen 5% "steroidresistenten" Fällen handelt es sich meist um Frühstadien der fokalen Glomerulosklerose (46 , 82 , 50). Der Umstand, daß die Erkrankung fast immer im

Tabelle 4: Verlauf/Prognose der "primären" N.S. (92)

- Lipoidnephrose

90 - 97% Steroid-sensibel (klinisch rekurrierend)

30% 4 Schübe pro Jahr; 6-38% nur 1 Episode

15 - 25% persistent nach dem 12. Lebensjahr

5 - 10% persistent nach dem 20. Lebensjahr

1 - 5% Letalität

- andere "primäre" N.S.

fast stets steroid-resistent; meist nicht komplette Remission; evtl. chronische Niereninsuffizienz;
sehr selten "Heilung"

Pubertätsalter ohne histologisch nachweisbare Nierenveränderung spontan ausheilt, hat zur Bezeichnung "self-limiting disease" geführt (50). Tabelle vier vergleicht Verlauf bzw. Prognose der Lipoidnephrose mit den anderen "primären" nephrotischen Syndromen.

2. Klinik der Glomerulonephritis

Die führenden Symptome einer Glomerulonephritis sind: Hämaturie mit unterschiedlicher Intensität; Proteinurie, die in der Mehrzahl der Fälle mäßig ist, aber alle Serumproteine umfaßt; Oedeme, die im Gegensatz zur Lipoidnephrose jedoch nicht so ausgeprägt und generalisiert sind; arterielle Hypertonie, die häufig erst final bei fortgeschrittener Nierenfunktionseinschränkung auftreten kann. Meist erst in Spätstadien kommt dazu eine eingeschränkte Clearance. Es ist auffällig, daß diese Symptome nicht ständig voll ausgeprägt sind und daß zwischen mehr oder weniger akuten Schüben Intervalle auftreten, während denen sich nur ein geringer pathologischer Urinbefund in Form mäßiger Proteinurie und Erythrozyturie nachweisen läßt. Die Prognose der chronischen Glomerulonephritis ist nicht so günstig wie bei der Lipoidnephrose: sie ist prinzipiell eine progrediente Erkrankung, wenn auch mit unterschiedlich starken klinischen Varianten (17).

3. Zur Pathohistologie der Glomerulonephritiden

Einteilungsversuche glomerulärer Erkrankungen waren bisher immer schwierig, unvollständig und von

verwirrender Vielzahl (13 , 14 , 7 , 90 , 87).
Als klarste Einteilung hat sich die histologische
Systematik nach THOENES (83) erwiesen (Tabelle 5).

Den am häufigsten vorkommenden Typ stellt die
mesangial-(bzw. endokapillär)proliferative Glomeru-
lonephritis dar (Tab.2: 1.3.2.). Hierunter fallen

Tabelle 5 : Pathohistologische Systematik der Glo-
merulopathien des entzündlichen Formenkreises (83)

1. Diffuse Glomerulonephritiden/-pathien
 - 1.1. Nekrotisierende GN (rasch progressiv)
 - 1.2. Exsudative bzw. exsudat.-prolif. GN
 - 1.3. Proliferative GN
 - 1.3.1. Intra- und extrakapillär-prolif. GN
(rasch progressiv)
 - 1.3.2. Mesangial-(bzw.endokapillär-)prolif.GN
 - 1.3.3. Membrano-proliferative und lobuläre GN
 - 1.3.4. Proliferativ-sklerosierende GN
 - 1.4. (Peri-)Membranöse GN
 - 1.5. Minimalveränderungen/Minimalglomerulitis
2. Fokal-Segmental-betonte Glomerulonephri-
tiden/-pathien
 - 2.1. Proliferative Form
 - 2.1.1. Fokal-segmentale proliferative Form
 - 2.1.2. Im Rahmen bestimmter Grundkrankheiten als
eine Erscheinungsform neben anderen
 - 2.2. Sklerosierende Form
 - 2.2.1. Fokal-segmental-sklerosierende Glomerulo-
pathie(-nephritis)
 - 2.2.2. Im Rahmen bestimmter Grundkrankheiten

neben der Poststreptokokken-Nephritis und der IgA-IgG-Nephritis nach BERGER (9) vor allem Glomerulonephritiden mit noch unbekannter Ätiologie. Die pathohistologischen, nierenbiopsisch gesicherten Diagnosen unserer Patientengruppe "Glomerulonephritis" sind ausschließlich diesem Typ zuzuordnen; keiner der Patienten mit einer solchen pathohistologischen Diagnose litt dabei an einer Poststreptokokken-Nephritis oder an einer IgA-IgG-Nephritis. Histologisch findet man bei dieser Gruppe in den Glomerula eine Verbreiterung des Mesangiums durch Zell- und Matrixvermehrung bei langer Zeit zarten Kapillarschlingen (83).

Unsere Patienten mit den Diagnosen "Lipoidnephrose" entsprechen den "Minimalveränderungen" der Tabelle 5. Hier findet sich lichtmikroskopisch manchmal eine geringe Zellvermehrung im Mesangium. Die Diagnose läßt sich sicher durch die Elektronenmikroskopie stellen: man sieht eine Verschmelzung der Fußfortsätze der Epithelzellen (77).

4. Zur Pathogenese der Glomerulopathien

Besonders mit Hilfe der Immunfluoreszenztechnik wurde die Pathogenese der Glomerulonephritis recht gut aufgeklärt. Zur Erklärung stehen im wesentlichen zwei Mechanismen zur Verfügung (53 , 81 , 85) : der Anti-Basalmembran-Typ (ABM-Typ) und der Immunkomplex-Typ (Komplex-Typ).

Beim ABM-Typ wirkt die Basalmembran der Glomerulumkapillaren als antigene Struktur, an die sich

nephrotoxische Antikörper heften können (38). Diese Immunglobulinmoleküle lassen sich immunfluoreszenzmikroskopisch als lineare Ablagerungen endothelial lokalisieren (56). So wird z.B. das Goodpasture-Syndrom durch diesen Mechanismus hervorgerufen; ebenso die meisten nekrotisierenden (rasch progressiven) Glomerulonephritiden. Insgesamt jedoch sind die Antibasalmembrannephritiden im Kindesalter selten (10).

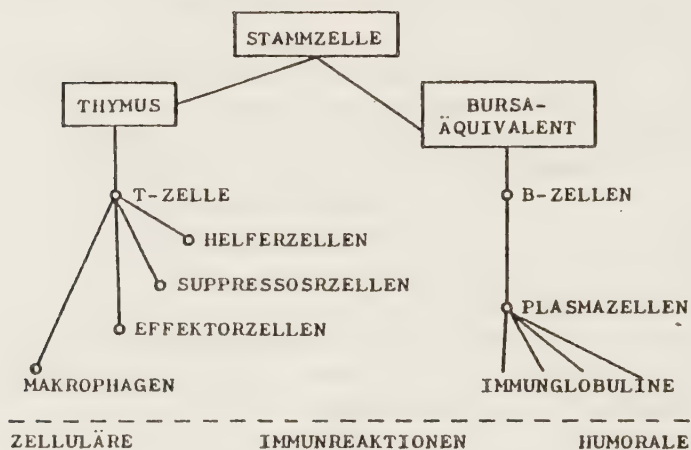
Beim Komplex-Typ werden Antikörper gegen im Blut zirkulierende exogene oder endogene Antigene gebildet. Die entstehenden Antigen-Antikörper-Komplexe lagern sich dann in den Glomerulumkapillaren als diskontinuierliche granuläre Depots ab (56,23). Zu einer manifesten Glomerulonephritis kommt es dann, wenn sich lösliche Antigen-Antikörper-Komplexe durch einen relativen Antigenüberschuß bilden und längere Zeit im Blut zirkulieren. Dieser Überschuß wird begünstigt durch eine mangelhafte Antikörperbildung, die auf genetischen oder erworbenen Defekten beruhen kann und die durch geringe immunogene Valenz des Antigens verstärkt werden kann. Diese Immunkomplexe lösen dann sekundäre Mechanismen aus: Aktivierung des Komplementsystems und Freisetzung vasoaktiver Substanzen; hierdurch werden leukotaktisch Granulozyten an den Ort der Komplexablagerung gebracht, die dann durch lysozymale Enzyme das Gewebe zerstören und die klinischen Symptome einer Glomerulonephritis auslösen. (11 , 53).

Obwohl einige Autoren (30 , 57) Immunglobulinablagerungen entlang der Basalmembran der Glome-

rulumkapillaren nachweisen konnten, ließ sich noch keiner der beiden Mechanismen, die für die Entstehung der Glomerulonephritis gelten, für die Lipoidnephrose beweisen. Dennoch bestehen bestimmte Hinweise, daß eine immunologische Pathogenese bei der Lipoidnephrose möglich ist. So wiesen WITTIG (89) und BARRATT (5) auf die Koinzidenz von Lipoidnephrose und atopischen bzw. allergischen Erkrankungen hin. Ebenso liegen Berichte über das Auftreten von Rezidiven nach Infekten viraler und bakterieller Genese vor (19 , 76). Eine Maserninfektion führt dagegen zur Remission (28 , 73). Auch anhand des häufigen Zusammentreffens von Lipoidnephrose und Morbus Hodgkin wurde eine immunologische Genese diskutiert (59 , 74). Ebenso macht das hervorragende Ansprechen auf Glukokortikoidtherapie das Vorliegen immunologischer Veränderungen beim Entstehen einer Lipoidnephrose denkbar. Neuere Untersuchungen, vor allem der zellulären Immunabwehr, unterstützen diese Ansicht (33 , 73 , 71).

Die Bildung von Antikörpern als effektive Antwort auf ein Antigen erfordert vom Organismus ein intaktes spezifisches und unspezifisches Immunsystem. Antigenerkennung, Induktion der zellulären und humoralen Immunantwort und Elimination des Antigens sind die wesentlichen Eigenschaften des spezifischen Immunsystems. Die zentrale Rolle spielen dabei zwei Zellsysteme, die sogenannten T- und B-Zellen. Gemeinsamer Ausgangspunkt sind die Stammzellen (siehe Tabelle 6), die im Knochenmark entstehen. Unter dem Einfluß des Thymus entstehen einmal aus ihnen die Träger der zellulären Immunität, die sogenannten T-Zellen. Zum anderen differenziert das noch nicht genau lokalisierte Bursa-Äqui-

Tabelle 6 (nach VORLAENDER) (86)



valent die Stammzellen zu B-Zellen, die Träger der humoralen, durch zirkulierende Antikörper vermittelte Immunität. Sensibilisierung mit einem Antigen läßt spezifische B-Zellen zu Plasmazellen transferieren, die der Produktionsort der spezifischen Antikörperbildung sind. Bei der Mehrzahl der Antigene (Thymusabhängige Antigene) jedoch ist für diesen Prozeß auch eine Mitwirkung von T-Zellen (Helferzellen) notwendig; ohne die Hilfsfunktion dieser, für das bestimmte Antigen spezifischen T-Zellen, bleibt eine Antikörperbildung aus. B-Zellen, die IgM produzieren, benötigen im Gegensatz zu B-Zellen mit IgG-Produktionsvermögen nicht die Hilfe solcher T-Zellen. Auch das Umschalten IgM- auf IgG-Produktion wird wahrscheinlich von T-Zellen reguliert (60).

5. Die Immunglobuline

Generell kann man alle Immunglobulinarten in den Glomerula bei Glomerulonephritiden finden (54 , 63 , 47). Bis heute sind fünf verschiedene Immunglobulinklassen bekannt; sie werden bezeichnet als: IgG, IgA, IgM, IgD und IgE. Die wichtigsten Charakteristika siehe in Tabelle 7.

	IgG	IgA	IgM	IgD
Serumkonzentration mg%	800-1800	90-420	60-250	1-3,5
Molekulargewicht	150000	165000-500000	950000	184000
Prozentsatz der Ig	70-80	5-15	3-10	0,1-1
Sediment.-Koeffizient	7	7	19	6,64
Komplementaktivierung	+	+	+	-
Plazentagängig	+	-	-	-
Tabelle 7 Immunglobulincharakteristika, modifiziert nach HUBER (43)				

Die am gründlichsten erforschten Immunglobuline sind die der Klassen G, A und M. Ihre molekulare Grundstruktur ist identisch; ein Immunglobulinmolekül besteht aus zwei schweren ("heavy chains") und zwei leichten ("light chains") Polypeptidketten, die jeweils durch Disulfidbrücken verbunden sind. An den Ketten unterscheidet man ein C-terminales (Carboxy-terminal) und ein N-terminales Ende; am

C-terminalen Ende beginnt die Neusynthese einer Kette. Durch Papain läßt sich ein Ig-Molekül in zwei Fab-Stücke (Fab = Fragment, antigen binding) und in ein Fc-Stück (Fc = Fragment, crystallisable) spalten; das Fc-Stück dient der Gewebsfixation und Komplementbindung (31).

IgM dient der Primärantwort nach Immunisierung mit Antigenen; vor allem die sogenannten Thymusunabhängigen Antigene, d.h. solche, die zur Ig-Synthese keine Helferzellen benötigen, stimulieren die Bildung von IgM-Antikörpern. Zu diesen Antigenen gehören insbesondere die Mukopolysaccharide und gewisse Bestandteile von Bakterien. - IgG stellt den quantitativ überwiegenden Antikörper dar; er gilt als die Immunglobulinklasse der Sekundärantwort. Dieses Immunglobulin ist vor allem für die Neutralisation von Toxinen und die spezielle Abwehr von Viren und Bakterien verantwortlich. - IgA findet man nicht nur im Blut, sondern auch in den Sekreten (Bronchial- und Darmschleim, Kolostrum). - Studien an einem Myelom-Patient führten zur Entdeckung und Identifizierung eines weiteren Immunglobulins, das als IgD bezeichnet wird (65). IgD hat ein Molekulargewicht von 184000 und einen Sedimentationskoeffizient von S 6,64 (66); es besitzt die gleiche molekulare Grundstruktur wie die größeren Ig-Klassen (35). Seine Reaktion mit Antigenen hat keinen Komplementverbrauch zur Folge; außerdem vermag es keine Hautreaktionen hervorzurufen (40). Die antigenbindende Eigenschaft ist am terminalen Ende der variablen Hälfte des Fab-Stücks verankert (35). IgD ist nicht plazentagängig (52).

Über die Funktion und pathologische Bedeutung des IgD ist noch wenig bekannt. Jedoch wurden erhöhte Werte bei einigen Autoimmunerkrankungen gefunden (z.B. bei Lupus erythematodes disseminatus) (61). ROWE et al. (65) fanden darüberhinaus erhöhte IgD-Serumspiegel bei Patienten mit chronischen infektiösen Erkrankungen. Desgleichen wiesen KOHLER et al. (48) bei Patienten mit allergischen Erkrankungen höhere IgD-Werte im Serum nach, obwohl BERG et al. (8) diesen Umstand auf die Tatsache zurückführen, daß bei Kindern mit atopischen Bedingungen eine höhere Frequenz an Infektionen besteht. (IgE wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht untersucht, siehe hierzu Inauguraldissertation von GÖRTZ (34).

6. Spezielle Fragestellung

Von den glomerulären Erkrankungen muß zumindest die Glomerulonephritis den immunologischen Erkrankungen zugerechnet werden (Immunkomplex-nephritis). Im Gegensatz zu anderen Erkrankungen immunologischer Genese ist aber bisher über das Verhalten der Immunglobuline im Serum wenig bekannt. Zwar muß angenommen werden, daß Immunglobuline infolge der Proteinurie verlorengehen; es ist jedoch nicht bekannt, wie sich die Ig-Spiegel nach Verschwinden der Proteinurie verhalten. Es scheint nämlich möglich, daß Veränderungen der Ig-Spiegel nicht nur durch die Proteinurie, sondern darüberhinaus durch eine Störung

der Immunglobulinsynthese hervorgerufen werden; dies könnte als Hinweis für eine Läsion im Immunsystem gelten. Für die Glomerulonephritiden, bei denen eine immunologische Pathogenese gesichert ist, wäre dies durchaus zu erwarten. Für die Lipoidnephrose jedoch wird bisher eine immunologische Genese nicht bewiesen. Untersucht werden sollte daher, wie sich Immunglobuline während der akuten Phase einer Erkrankung und über einen längeren Zeitraum danach verhalten; darüberhinaus sollte abgeklärt werden, ob bei Erkrankungsbeginn infolge der Proteinurie alle Serumspiegel gleichermaßen erniedrigt sind, oder ob möglicherweise eine bestimmte Ig-Klasse sogar erhöht ist. Dabei wurde erwartet, daß aus der Konstellation der Immunglobulinspiegel zueinander möglicherweise eine Aussage über die primäre glomeruläre Grunderkrankung gemacht werden kann. Zwar liegen für die Serumspiegel der Immunglobulin-klassen G, A und M während der akuten Erkrankungsphase bereits einige Ergebnisse vor (29 , 1 , 33 , 27), über das Verhalten des IgD-Spiegels jedoch ist bisher nichts bekannt. Schließlich sollte untersucht werden, wie schnell sich die veränderten Immunglobulinspiegel unter Behandlung bzw. nach klinischer Normalisierung erholen.

B. M A T E R I A L U N D M E T H O D E N

Die untersuchte Patientengruppe umfaßte 46 Kinder. Der Beobachtungszeitraum betrug ca. 24 Monate. Für die anschließende Analyse wurden 12 Patienten nicht weiter berücksichtigt: 2 Kinder mit Alport-Syndrom, 1 Kind mit Amyloidnephrose, 1 Kind mit postinfektiöser Glomerulonephritis, 1 Kind mit Purpura Schönlein-Henoch, 1 Kind mit diabetischer Nephropathie, 3 Kinder mit fokaler Glomerulosklerose und 3 Kinder die nur einmal zur Untersuchung kamen. Bei den nicht berücksichtigten Kindern handelte es sich also um Patienten bei denen keine "diffuse Glomerulonephritis" vorlag, sondern deren Erkrankung den "fokal-segmental-betonten Glomerulonephritiden" zuzuordnen war (83). Aus den verbleibenden 34 Kindern wurden zwei Gruppen gebildet, die den klinischen und nierenbiopsisch gesicherten Diagnosen: "Lipoidnephrose" (1.5. aus Tabelle 5) und "Glomerulonephritis" (1.3.2. aus Tabelle 5) entsprachen. Die Gruppe der Lipoidnephrosekinder bestand aus 21 Personen, die der Glomerulonephritiskinder aus 13.

Untersucht wurden die Serumspiegel der Immunglobuline IgG, IgA, IgM und IgD. Um das Verhalten der Ig-Spiegel besser einschätzen zu können, erfolgte die Einteilung der Werte nach zeitlichen Gesichtspunkten in vier Stadien. Stadium 1 umfaßte die Werte bei Krankheitsbeginn oder zu Beginn eines Rezidivs bzw. eines akuten Schubes; Stadium 2 enthielt die Werte des Zeitraums ein bis drei Monate nach Krankheitsbeginn. Den Stadien 3 und 4 wurden die Werte zugeordnet, die vier bis sieben, bzw. acht bis dreizehn Monate nach der akuten Phase bestimmt wurden. Es wurde streng

darauf geachtet, daß alle Werte, die während eines akuten Schubes bzw. Rezidivs - also nur wenn eindeutige klinische Befunde und Laborwerte vorlagen - gefunden wurden, dem Stadium 1 zugeordnet und alle anschließend bestimmten Werte in die zeitlich darauf folgenden und entsprechend begrenzten Gruppen eingeteilt wurden. Der Umstand der Begrenzung auf dreizehn Monate erklärt sich aus der Tatsache, daß kein Kind länger als dreizehn Monate Rezidivfrei bzw. ohne akuten Schub war. Bei der Gruppe der Lipoidnephrosen wurde Stadium 2 als "inkomplette Remission" bezeichnet, da sich während dieser Phase die klinischen und Laborbefunde normalisierten, wobei die typischen Symptome schon verschwunden waren. In dieser Zeit standen die Patienten in der Regel noch unter Glukkokortikoidtherapie. Gruppe 4 der Lipoidnephrosen entsprach den Patienten, die zum untersuchten Zeitpunkt als gesund anzusehen waren, d.h. es waren keine Befunde zu erheben, die die Diagnose "Lipoidnephrose" zuließen.

Bei den Glomerulonephritiden war die Charakterisierung der einzelnen Phasen durch exakte klinische Parameter nicht möglich, da auch während der Intervalle meist ein pathologischer Urinbefund nachweisbar ist. Lediglich in Stadium 4 waren die Kinder wenn nicht als gesund, so doch als "klinisch stumm" zu bezeichnen.

Die untersuchten Blutsera wurden den Patienten entweder im Rahmen der akuten, stationären Krankheitsphase oder ambulanter Kontrolluntersuchungen entnommen und in Eppendorff-Zentrifugengefäßen bei -18° Celsius bis zur quantitativen Bestimmung aufbewahrt. Zur

Untersuchung kamen über 150 Einzelsera (ohne die Sera der Kontrollgruppe), dies entspricht 600 Immunglobulinbestimmungen. Alle Untersuchungen wurden doppelt durchgeführt.

Als Kontrolle für die Serumspiegel der Immunglobuline G, A, M und D diente ein Kollektiv von 100 Normalpersonen. Es handelte sich hierbei um Kinder ohne nachweisliche immunologische Grunderkrankung. Diese Gruppe umfaßte Kinder zwischen 3 und 14 Jahren, wobei je 50 Kinder zwischen 3 und 6 Jahren und zwischen 7 und 14 Jahren alt waren. Tabelle 8 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der gefundenen Ergebnisse, sowohl in mg% als auch in I.E./ml. Die hohe Standardabweichung bei den IgD-Werten erklärt sich aus der Tatsache, daß es auf der einen Seite Normalindividuen mit abnorm hohen IgD-Werten (65), auf der anderen Seite Kinder bis zu 6 Jahren ohne nachweisbare IgD-Spiegel gibt (62 , 8).

Tabelle 8		100 Kontroll-Kinder zwischen 3 und 14 Jahren; Immunglobulinspiegel	
IgG	1145 $\pm$ 299 mg%	(131,38 $\pm$ 34,39 I.E./ml)	
IgA	152 $\pm$ 69 mg%	(90,44 $\pm$ 41,06 I.E./ml)	
IgM	145 $\pm$ 42 mg%	(166,75 $\pm$ 48,30 I.E./ml)	
IgD	1,49 $\pm$ 2,52 mg%	(10,55 $\pm$ 17,87 I.E./ml)	

Die quantitative Untersuchung der Serum-Ig-spiegel erfolgte mit Hilfe der MANCINI-Technik (55). Sie wurde gewählt, da sie derzeit die ein-

fachste und zumeist routinemäßig angewandte Methode für die quantitative Bestimmung der Immunglobuline ist. Hierbei macht man sich das immunologische Phänomen der Antigen-Antikörper-Komplex-Bildung zunutze: In ein antikörperhaltiges Serum (Antiserum) wird das gesuchte Protein (Antigen) eingebracht und die Bildung von Präzipitaten (Antigen-Antikörper-Komplexe) beobachtet. Bei der Mancini-Technik wird das zu bestimmende Antigen (Serum-Immunglobulin) in eine ausgestanzte Auftragstelle einer Agarplatte eingebracht. Die Gelschicht enthält ein koerrespondierendes Antiserum. Das Antigen diffundiert von der Auftragstelle aus nach allen Seiten, dabei bilden sich Antigen-Antikörper-Komplexe die als Präzipitatringe zu erkennen sind. Nach ausreichender Diffusionszeit wird die Äquivalenzzone, und damit der Endpunkt der Diffusion erreicht. Die Fläche des auf diese Weise erhaltenen Präzipitatrings ist der Konzentration an Antigen direkt proportional.

Durch BECKER (6) wurde diese Methode modifiziert. Hierbei liegen die Quadrate der Präzipitaturdurchmesser von drei verschiedenen Konzentrationen eines Standardpräparates auf einer geraden Bezugslinie, mit deren Hilfe jede Probe quantitativ bestimmt werden kann. Ein Beispiel einer solchen Bestimmung ist auf Seite 24 dargestellt.

Bei der Bestimmung der Immunglobulinspiegel im Serum kamen folgende Materialien zur Anwendung:

1. a) Tri-Partigen Immundiffusionsplatten für IgG, IgA und IgM (Behringwerke Marburg). Diese Platten bestehen aus einer Art Plastik-Petri-

schale mit Deckel; sie enthalten eine Gelschicht, in die 12 kreisförmige Auftragstellen gestanzt sind. Das Gel enthält einen spezifischen Antikörper gegen das zu bestimmende Immunglobulin.

- b) LC-Partigen Immundiffusionsplatten für IgD (Behringwerke Marburg). Sie gleichen den Tri-Partigen-Platten, haben jedoch wegen der für die Bestimmung benötigten größeren Einfüllmengen etwas breitere Auftragstellen.

- 2. a) Standard-Immunglobulin IgG, IgA und IgM in gebrauchsfertigen Verdünnungen I, II und III. (Behringwerke, Marburg). Die Standard-Immunglobuline sind stabile, in Lösung gebrachte Gamma-Globuline, in denen die Immunglobuline in konzentrierter Form vorliegen. Zur Erstellung der Bezugskurve stehen diese bereits in drei verschiedenen Verdünnungen zur Verfügung. Die Konzentration ist von der Charge abhängig und in Ig-Einheiten pro ml auf dem Flaschenetikett angegeben. Die Kalibrierung erfolgte nach den Referenzstandardserum 67/86 der WHO (67 , 3). Die Benennung der Ig-Serumwerte in I.E. dient vor allem der besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse auf internationaler Ebene (Die Umrechnung unserer Ergebnisse von mg% auf I.E./ml siehe Tabelle 8 auf Seite 16). Die Konversionsfaktoren lauteten für die hier verwendeten Standardsera:
1mg IgG = 11,5 I.E. IgG ; 1mg IgA = 59,5 I.E.
1mg IgM = 115,0 I.E. IgM.
- b) IgD-Standard (Behringwerke, Marburg). Für den IgD-Standard wurden die Verdünnungen selbst

hergestellt. Die Kalibrierung erfolgte mit dem British-Research-Standard Nr. 67/37 (68).
Konversionsfaktor: 1 I.E. IgD = 0,00141mg IgD.

3. a) Für IgG, IgA und IgM: Partigen-Dispenser und dazugehörige Glaskapillaren. Der Partigen-Dispenser bestand aus einer Meßskala mit Metallstift, der exakt in dazugehörige Glaskapillaren paßte. Mit diesem Gerät konnten 0,1 Mikroliter dosiert werden.
- b) Für IgD: Eppendorf-Mikropipetten für 10, 20 und 100 Mikroliter. Die Platten wurden mit der 20-Mikroliter-Pipette beschickt; die anderen benötigten wir zur IgD-Standardserum-Verdünnung bei Herstellung der Bezugskurven.
4. Physiologische NaCl-Lösung zur Herstellung von Serum-Verdünnungen..
5. Eppendorf-Zentrifugengläser. Sie dienten zur Aufbewahrung der Untersuchungssera in der Tiefkühltruhe und zur Verdünnungsherstellung.
6. Untersuchungsmaterial. Die zu untersuchenden Sera wurden den Patienten entweder im Rahmen der akuten, stationären Krankheitsphase oder während ambulanter Kontrolluntersuchungen entnommen.
7. Meßlupe mit Zehntelmillimeter-Skala; dient zur Bestimmung der Durchmesser der Präzipitatringe.
8. Lineares Millimeterpapier zur Erstellung der Bezugskurven aus den Werten der Standardsera.

Herstellen der Standardserum-Verdünnungen: Für die IgG-, IgA- und IgM-Bestimmung standen bereits drei gebrauchsfertige Verdünnungen zur Verfügung. Zur Bestimmung der IgD-Bezugskurve wurden vom gelieferten Standard 1:1- , 1:2- und 1:10-Verdünnungen mit physiologischer NaCl-Lösung hergestellt.

Bereitstellung der Patientensera: Die tiefgekühlten Sera wurden bei Zimmertemperatur aufgetaut und anschließend sorgfältig resuspendiert. Wegen der hohen Serumkonzentrationen von IgG wurden die Sera vor der Bestimmung 1:10 mit physiologischer NaCl-Lösung verdünnt. Bei den übrigen Immunglobulinen wurde unverdünntes Patientenserum verwandt. Wurden jedoch auch hier sehr hohe Serumkonzentrationen erwartet oder gefunden bzw. lagen die gefundenen Werte weit über denen der Bezugskurven, so wurden diese Sera auch verdünnt analysiert. Entsprechend kamen bei niedrigen IgG-, IgA und IgM-Werten LC-Partigen-Platten zur Anwendung.

Beschicken der Partigen-Platten: die im Kühlschrank aufbewahrten Platten wurden nach Entfernen der Alu-Schutzfolie und Öffnen des Deckels ca. 10 Minuten bei Raumtemperatur stehen gelassen, um eventuell in die Auftragsstellen eingedrungenes Kondenswasser hierdurch abdunsten zu lassen. Die Auftragsstellen 1 bis 3 wurden mit den vorbereiteten Standardserum-Verdünnungen, jeweils zwei weitere mit dem Serum eines Patienten beschickt. Bei den Tri-Partigen-Platten wurden mit dem Partigen-Dispenser 5 Mikroliter Patientenserum; bei den LC-Platten mit der Eppendorf-Mikropipette 20 mikro-

liter eingebracht. Dabei wurde auf blasenfreies Einfüllen und Vermeiden von Benetzen oder Verletzen der Gelschicht geachtet, da anderenfalls keine exakten Präzipitationsringe erwartet werden konnten. Nach Beschicken wurden die Platten dicht verschlossen und bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach Inkubation, 2 Tage lang für IgG, IgA und IgD bzw. 3 Tage lang für IgM wurden die Präzipitatrings ausgewertet. War nach Ende der Diffusionszeit die Präzipitationsintensität zu schwach, wurden die Gelplatten zur besseren Auswertung der Präzipitatrings mit Tannin nachbehandelt. Generell war dies bei den LC-Partigen-Platten notwendig. Die Platte wurde mindestens 24 Stunden lang, bei hoher Begleit-Protein-Konzentration 2-3 Tage lang mit phosphat-gepufferter physiologischer NaCl-Lösung, pH 7,2 (0,85% NaCl, 0,862% $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 0,248% KH_2PO_4) ausgewaschen. Mehrmaliges Wechseln der Waschflüssigkeit und ständiges Rühren (Magnetrührer) beschleunigte die notwendige Entfernung nicht präzipitierter Proteine aus dem Agargel. Anschließend wurden die Platten 30 Minuten lang mit einer 4%-igen Tanninlösung überschichtet und danach für eine Stunde mit Wasser gespült (75).

Auswerten: A) Nach Ablauf der angegebenen Reaktionszeit wurden die Durchmesser D der entstandenen Präzipitatrings auf 0,1mm genau ausgemessen. Hierzu wurde die Meßlupe auf die Rückseite der Partigen-Platte aufgesetzt und gegen einen dunklen Hintergrund bei seitlicher Beleuchtung abgelesen. Als hilfreich erwies sich eine kreisrunde Papierscheibe von der Größe des Plattendurchmessers, die beim Ausmessen hinter die Platte gehalten wurde. Zur Vermeidung von Parallaxen-

fehlern wurde das Auge so dicht wie möglich an die Lupenlinse herangeführt. B) Aufstellen einer Bezugskurve. Als Beispiel soll die IgD-Standardserum-Bezugskurve aus unserer Untersuchung dienen. Bei der Bezugskurve wurden die Präzipitatringsdurchmesser der drei Standardserumverdünnungen auf lineares Millimeterpapier als Funktion der Konzentration aufgetragen. (Siehe Tabelle 9 und dazugehörige Abbildung). C) Ablesen der Immunglobulin-Serumkonzentrationen: die Konzentrationen der Immunglobuline in den Patientensera wurden unter Berücksichtigung eventueller Verdünnungen (z.B. bei IgG) direkt aus der Bezugskurve abgelesen. D) Die so gefundenen Werte wurden den einzelnen, oben angegebenen Stufen der jeweiligen Erkrankungsgruppe zugeordnet. Zur tabellarischen Auflistung der Einzelergebnisse siehe Anhang. Die Berechnung der Mittelwerte und Standardabweichungen erfolgte nach CLAUSS/EBNER (22).

Aus der Abbildung zu Tabelle 9 geht hervor, daß die Bezugskurve die Ordinate bei 21mm^2 schneidet. Ein Präzipitatsdurchmesser von $4,7\text{mm}$ entsprach demnach $2,5\text{ I.E./ml}$, ein Durchmesser von $4,6\text{mm}$ hätte 0 I.E./ml ergeben; unser geringster gemessener Durchmesser betrug aber $4,2\text{mm}$. Nach Rücksprache mit der Statistik einigten wir uns auf folgendes Vorgehen: Präzipitatrings mit $4,7\text{mm}$ Durchmesser wurden mit $2,5\text{ I.E./ml}$ notiert; für alle deutlichen Ringe unter $4,7\text{mm}$ wurde $1,0\text{ I.E./ml}$ eingesetzt, während für alle undeutlichen Ringe unter $4,7\text{mm}$ $0,1\text{ I.E./ml}$ angenommen wurde. Nur Patienten bei denen keine Präzipitate sichtbar waren, wurden als 0 I.E./ml gewertet und nicht bei den Ergebnissen aufgeführt.

Tabelle 9: Zur IgD-Bezugskurve			
Standardserum- verdünnung	IgD-Konzentration	abgelesener Durchmesser D	D ²
1:1	208 I.E./ml	10,0	100,0
1:2	104 I.E./ml	7,8	60,84
1:10	20,8 I.E./ml	5,4	29,16

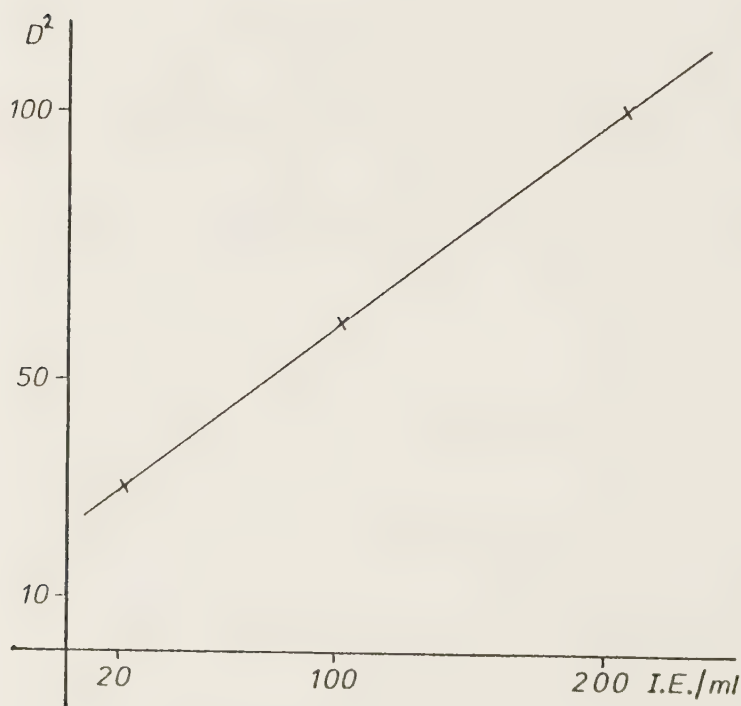


Abbildung zu Tabelle 9: IgD - Bezugskurve

C. ERGEBNISSE

Ia. Das Verhalten der Immunglobuline in Abhängigkeit vom klinischen Stadium bei Patienten mit Lipoidnephrose.

Die Abbildungen 1a bis 1d zeigen in mg% die einzelnen Werte, die bei Patienten mit Lipoidnephrose gefunden wurden. Dabei sind die Einzelwerte entsprechend den nach klinischen Gesichtspunkten unterteilten 4 Stadien aufgeteilt. Die senkrechten durchgehenden Linien geben den Mittelwert und die Standardabweichungen der Normalwerte wieder. Die schwarzen Punkte sind die Mittelwerte der einzelnen Kollektive.

Die Ergebnisse der IgG-Bestimmung (Abb. 1a) zeigen eine starke Verminderung der Serumspiegel bei Krankheitsbeginn bzw. während des akuten Rezidivs. So erreicht der höchste Wert (859mg%) gerade die untere Grenze des Normbereichs (860mg%) unserer Kontrollgruppe. Der niedrigste Wert im Stadium 1 lag bei 125mg% und der Mittelwert bei 469mg% $\pm$ 202mg%. — Auch während Stadium 2 liegen die Werte noch deutlich unterhalb der Norm. Der Mittelwert beträgt 642 $\pm$ 222mg%. Ein gewisser Anstieg kann jedoch gegenüber der akuten Phase bereits verzeichnet werden. 4 der insgesamt 20 Messungen entsprachen Normalwerten. — Eine deutliche Normalisierung erfolgt erst wieder in Stadium 3 zwischen dem vierten und siebten Monat nach Beginn der Erkrankung. Hier kann bereits ein Teil der Einzelbestimmungen im Normbereich gefunden werden; die

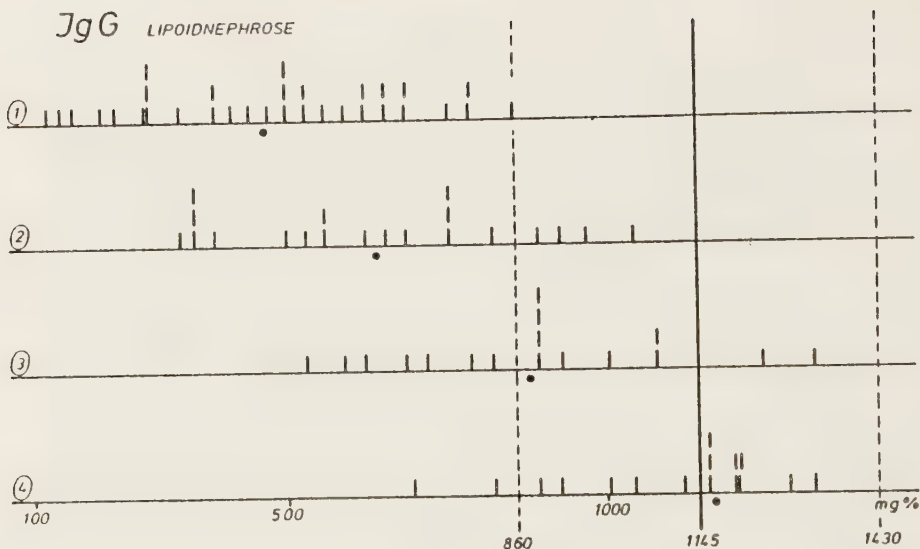


Abbildung 1a

Darstellung der Einzelergebnisse der Immunglobulin-G-Bestimmung der Patienten mit der Diagnose "Lipoidnephrose"

- 1 = Stadium 1 ; Krankheits- oder Rezidivbeginn
- 2 = Stadium 2 ; inkomplette Remission, ein bis drei Monate nach Krankheitsbeginn
- 3 = Stadium 3 ; Ausheilung, vier bis sieben Monate nach Krankheitsbeginn
- 4 = Stadium 4 ; Gesund, acht bis dreizehn Monate nach Krankheitsbeginn

Die schwarzen Punkte unter den Geraden entsprechen den Mittelwerten der Einzelergebnisse der jeweiligen Stadien. Die senkrechte durchgezogene Linie bei 1145mg% zeigt den IgG-Mittelwert des Normalkollektivs; die gestrichelten Linien bei 860mg% und 1430mg% die dazu gehörigen Standardabweichungen.

übrigen Werte dagegen sind noch mehr oder weniger erniedrigt. Der Mittelwert beträgt $883 \pm 220\text{mg\%}$ und liegt damit an der unteren Normgrenze. — Erst 8 Monate nach akuter Erkrankung (Stadium 4) können zum Normalkollektiv vergleichbare Serumspiegel von Immunglobulin G gesehen werden. Nur 2 von 16 Bestimmungen entsprechen noch nicht der Norm. Der Mittelwert dieses Kollektivs beträgt $1170 \pm 364\text{mg\%}$.

Auffällig sind die geringen Schwankungen der Serum-IgA-Spiegel während des gesamten Beobachtungszeitraums (Abb. 1b). So liegen während der ersten Krankheitsphase die meisten Werte innerhalb des Normbereichs; 6 Werte von 31 liegen gering über der oberen Normgrenze von $221\text{mg\%}$ und zwei Werte unterhalb der unteren Grenze von $83\text{mg\%}$; der Mittelwert des Patientenkollektivs beträgt $148 \pm 65\text{mg\%}$. — Im Stadium 2 wird die obere Normgrenze nicht erreicht, dagegen liegen 5 von 20 Werten unter der Norm; der Mittelwert beträgt hier $129 \pm 56\text{mg\%}$. — Stadium 3 verhält sich ähnlich wie Stadium 1; einzelne Werte liegen über bzw. unter der Norm, der Mittelwert beträgt $157 \pm 73\text{mg\%}$. — Durch 5 von 15 Werten, die zum Teil deutlich über der oberen Normgrenze liegen, ist der Mittelwert in Stadium 4 auf $199 \pm 92\text{mg\%}$ erhöht.

Während in der akuten Phase IgG deutlich erniedrigt ist und IgA kaum beeinflusst erscheint, werden dagegen die Serumkonzentrationen von IgM zum Teil sehr erhöht gefunden. So liegen vier von 31 Werten über $400\text{mg\%}$ und der Mittelwert bei $266 \pm 105\text{mg\%}$ (gegenüber einem Mittelwert von $145 \pm 42\text{mg\%}$

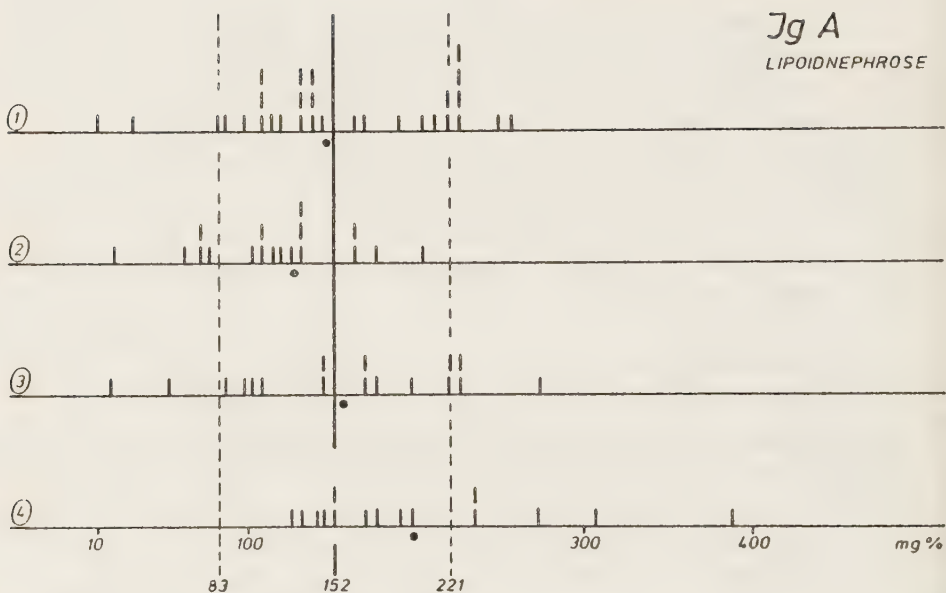


Abbildung 1b

Darstellung der Einzelergebnisse der Immunglobulin A-
bestimmung der Patientengruppe mit der Diagnose: "Lipoid-
nephrose".

Erklärungen siehe Abbildung 1a

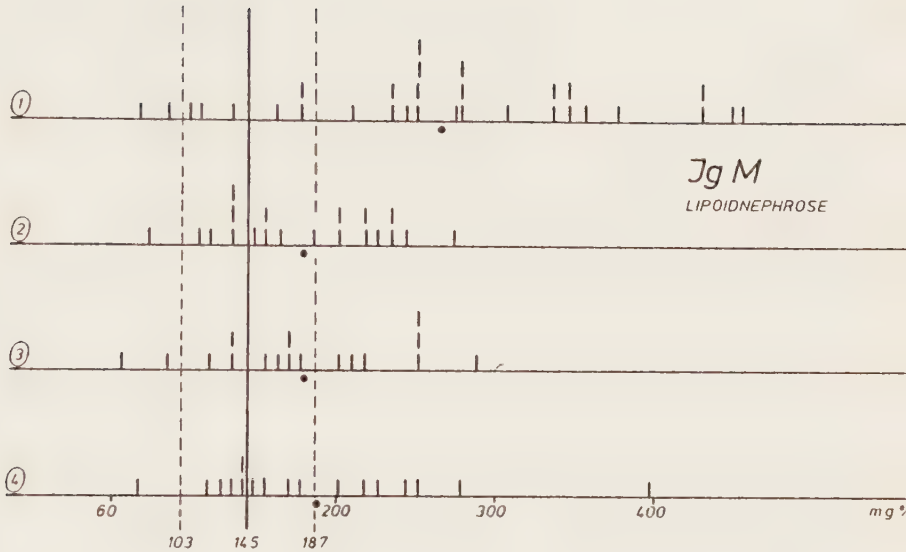


Abbildung 1c

Darstellung der Einzelergebnisse der Immunglobulin-M-Bestimmung der Patientengruppe mit der Diagnose: "Lipoidnephrose".

Erklärungen siehe Abbildung 1a

bei der Kontrollgruppe). — Auch in Stadium 2 sind fast die Hälfte der bestimmten Werte oberhalb der Norm zu finden; der Mittelwert liegt bei $179 \pm 52\text{mg\%}$. — Fast den gleichen Mittelwert mit $180 \pm 61\text{mg\%}$ zeigt Stadium 3, die Einzelwerte sind lediglich etwas weiter gestreut. — Die Erhöhung hält auch während der vierten Phase an, wo einige Werte deutlich über der oberen Normgrenze bestimmt wurden und der Mittelwert $189 \pm 76\text{mg\%}$ beträgt.

Obwohl IgD in etwa das gleiche Molekulargewicht besitzt wie IgG, konnte jedoch im Durchschnitt keine Verminderung der Serumspiegel (was auf einen Verlust während der Proteinurie schließen ließe) nachgewiesen werden. Allerdings zeigt Tabelle 10, daß es sowohl bei den Lipoidnephrosen, als auch bei den Glomerulonephritiden besonders während der Stadien 1 und 2 eine große Anzahl von Patienten gibt, bei denen sich überhaupt kein Immunglobulin D nachweisen läßt. So waren bei den Lipoidnephrosen in

Tabelle 10: Anzahl der IgD-"Nullbestimmungen" innerhalb der untersuchten Kollektive während der einzelnen Stadien bei Lipoidnephrose und bei Glomerulonephritis.

	Lipoidnephrose	Glomerulonephritis
Stadium 1	15 von 26 (58%)	5 von 9 (56%)
Stadium 2	4 von 16 (25%)	1 von 5 (20%)
Stadium 3	1 von 15	0 von 4
Stadium 4	0 von 13	0 von 9

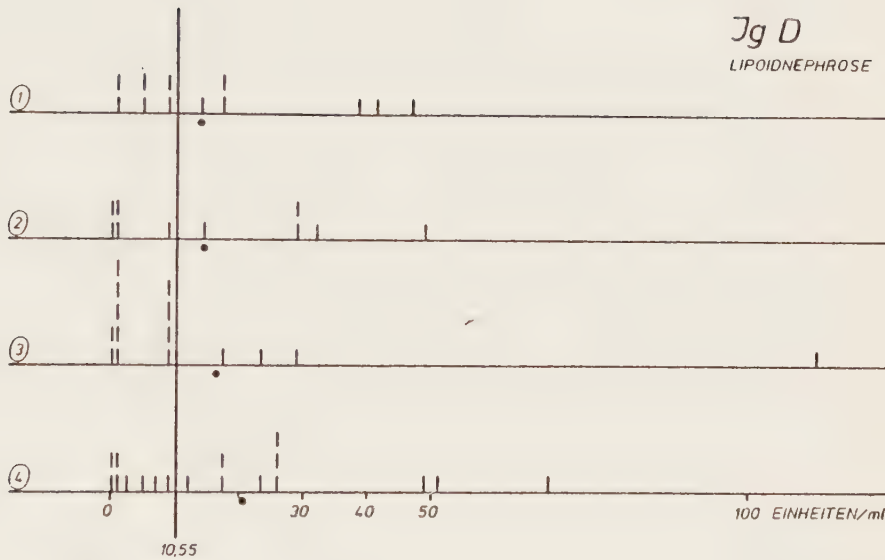


Abbildung 1d

Darstellung der Einzelergebnisse der Immunglobulin D -
Bestimmung der Patientengruppe mit der Diagnose: "Lipoid-
nephrose".

Erklärungen siehe Abbildung 1a

Stadium 1 58% der Bestimmungen (15 von 26) negativ, bei den Patienten mit Glomerulonephritis ließ sich in 56% der Fälle (5 von 9) kein IgD nachweisen. In Stadium 2 waren es bei Lipoidnephrosepatienten noch 25% mit Nullbestimmungen, bei den Glomerulonephritiden waren es 20%. Abbildung 1d zeigt die Einzelergebnisse von Lipoidnephrosepatienten mit nachweisbaren Serum-IgD-Spiegeln. Die Mittelwerte lagen in allen vier Stadien oberhalb des Mittelwertes der Kontrollgruppe ($10,55 \pm 17,87$ I.E./ml). Hierbei ist im Verlauf des Beobachtungszeitraums ein leichter Anstieg zu verzeichnen: in Stadium 1 beträgt der Mittelwert $13,95 \pm 14,3$ I.E./ml; er steigt dann über $14,56 \pm 16,35$ I.E./ml und $16,48 \pm 29,08$ I.E./ml auf $20,71 \pm 20,8$ I.E./ml in Stadium 4 an. In allen vier Stadien sind die Einzelergebnisse weit gestreut, sie reichen von sehr niedrigen, kaum noch nachweisbaren Serumspiegeln bis zu Werten weit oberhalb der Norm. Ein Wert in Stadium 3 lag sogar bei 112 I.E./ml er war damit etwa 10x höher als die Norm.

Ib. Das Verhalten der Immunglobuline in Abhängigkeit vom klinischen Stadium bei Patienten mit Glomerulonephritis.

Ganz im Gegensatz zu den Ergebnissen bei den Lipoidnephrosepatienten können bei Patienten mit Glomerulonephritis während der akuten Krankheitsphase nahezu Normalwerte für Immunglobulin G gefunden werden. (Abb. 2a). Jedoch bestand eine leichte Tendenz zum unteren Normbereich, mit einigen Werten unterhalb der Normgrenze und einem Mittelwert bei 925 ± 224 mg%. — Dagegen ist die Ernied-

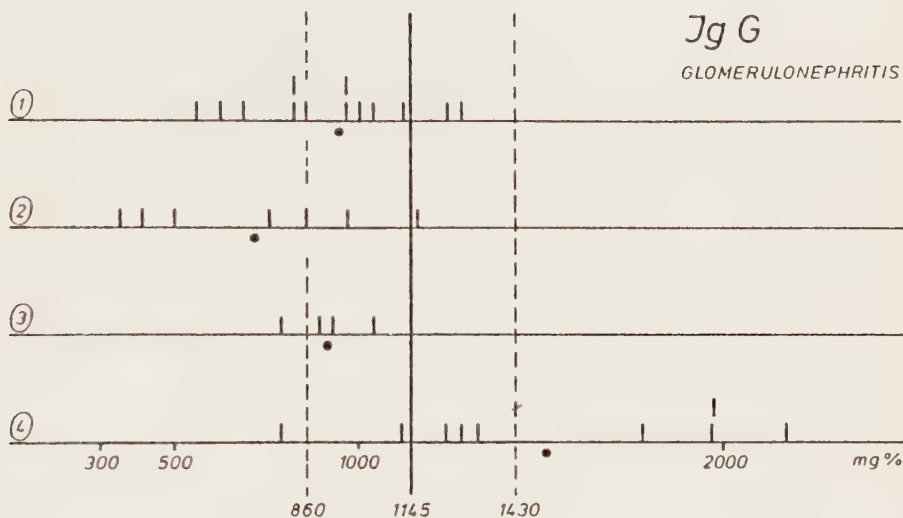


Abbildung 2a

Darstellung der Einzelergebnisse der Immunglobulin G -
bestimmung der Patientengruppe mit der Diagnose: "Glome-
rulonephritis"

- 1 = Stadium 1 ; Krankheitsbeginn oder akuter Schub
- 2 = Stadium 2 ; Krankheitsfortdauer, ein bis drei Monate
nach Krankheitsbeginn
- 3 = Stadium 3 ; vier bis sieben Monate nach Krankheits-
beginn
- 4 = Stadium 4 ; "gesund" bzw. "klinisch stumm", acht bis
dreizehn Monate nach Krankheitsbeginn

Die schwarzen Punkte unter den Geraden entsprechen den Mit-
telwerten der Einzelergebnisse der jeweiligen Stadien. Die
senkrechte durchgezogene Linie bei 1145mg% zeigt den IgG-
Mittelwert des Normalkollektives; die gestrichelten Linien
bei 860mg% und bei 1430mg% die dazu gehörigen Standardabweichungen

rigung in Stadium 2 auffällig; hier lagen drei von sieben Werten unter 500mg%. Der Mittelwert beträgt $717 \pm 303\text{mg}\%$. — Über einen Mittelwert von $915 \pm 105\text{mg}\%$ in Phase 3 steigen die Ergebnisse dann auf $1518 \pm 470\text{mg}\%$ in Stadium 4; hier werden teilweise IgG-Spiegel sogar um 2000mg% gefunden.

Die Immunglobulin-A-Bestimmungen weisen große Streuungen auf (Abb. 2b). So liegen in Stadium 1 der niedrigste Wert bei 48mg% und der höchste bei 405mg%; der Mittelwert beträgt $193 \pm 105\text{mg}\%$. — In Phase 2 und 3 entsprechen die Mittelwerte mit $142 \pm 76\text{mg}\%$ und $146 \pm 68\text{mg}\%$ nahezu dem Mittelwert des Normalkollektivs ($152 \pm 69\text{mg}\%$). — Stadium 4 weist wieder starke Streuung der Einzelergebnisse auf; allerdings liegen hier sechs Werte zum Teil sehr weit oberhalb der oberen Normgrenze, ebenso wie der Mittelwert mit $264 \pm 119\text{mg}\%$.

Bei der IgM - Bestimmung (Abb. 2c) liegen die gefundenen Mittelwerte meist über dem Normbereich bzw. an der oberen Normgrenze. Im Stadium 1 beträgt der Mittelwert $210 \pm 50\text{mg}\%$, wobei mehr als zwei Drittel der gefundenen Einzelwerte oberhalb der oberen Normgrenze liegen. — Im Stadium 2 erscheinen ebenfalls die meisten Werte erhöht, jedoch liegt hier eine Bestimmung mit 83mg% unter der Norm, so daß der Mittelwert mit $177 \pm 52\text{mg}\%$ noch in den Normbereich fällt. — Im Stadium 4 erscheinen die Werte wieder deutlich erhöht bei einem Mittelwert von $236 \pm 75\text{mg}\%$.

In der Patientengruppe mit Glomerulonephritis findet sich wie bei den Lipoidnephrosepatienten

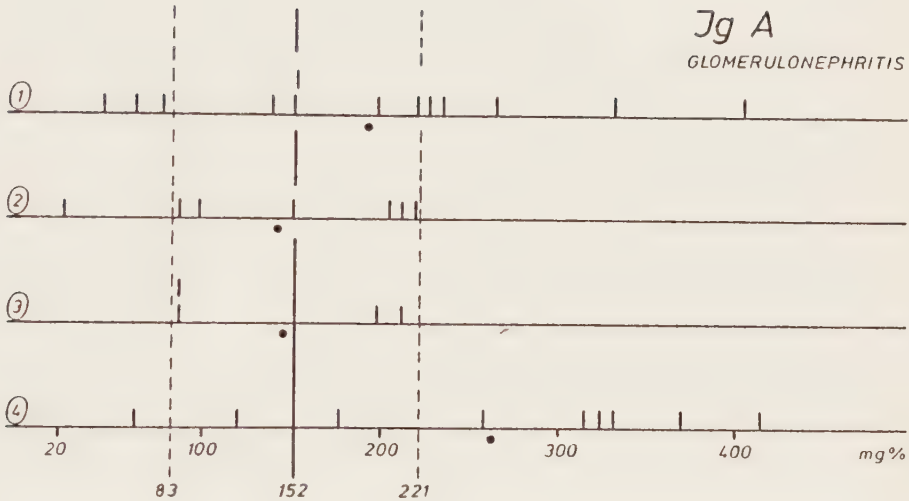


Abbildung 2b

Darstellung der Einzelergebnisse der Immunglobulin A -
Bestimmung der Patientengruppe mit der Diagnose:
"Glomerulonephritis"

Erklärungen siehe Abbildung 2a

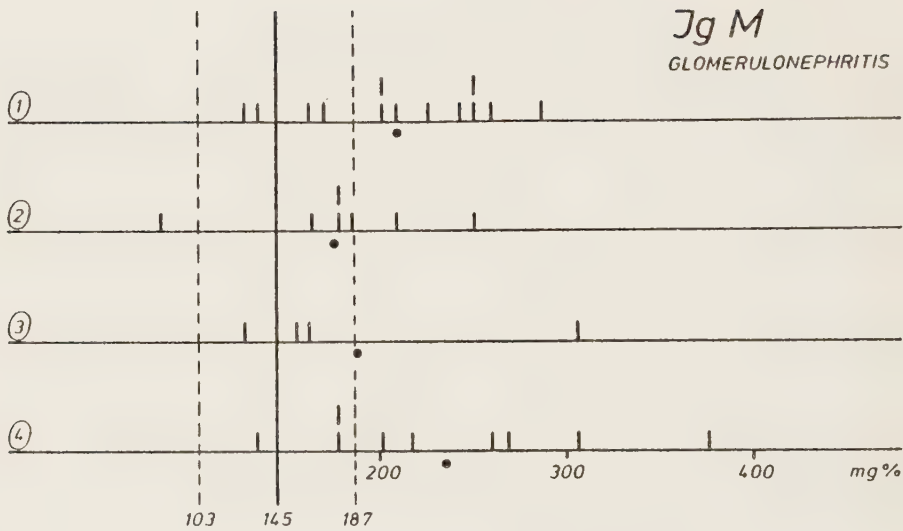


Abbildung 2c

Darstellung der Einzelergebnisse der Immunglobulin M -
Bestimmung der Patientengruppe mit der Diagnose:
"Glomerulonephritis"

Erklärungen siehe Abbildung 2a

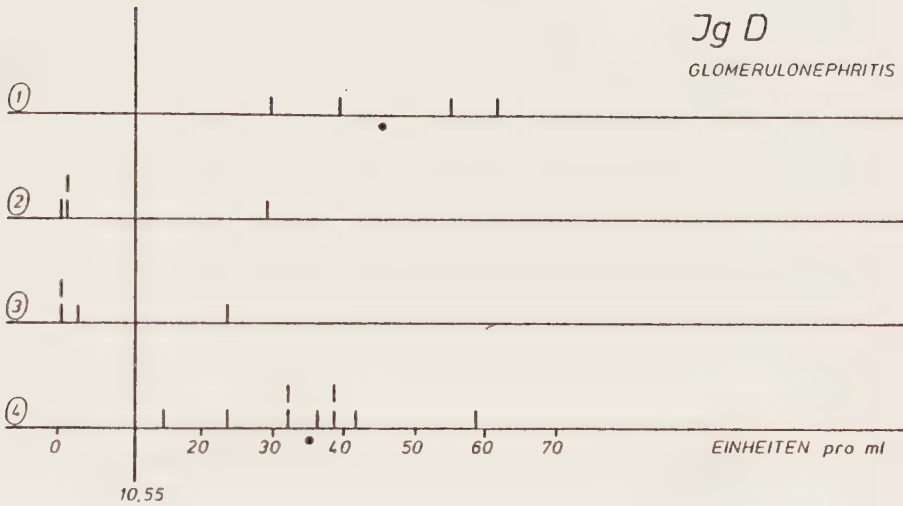


Abbildung 2d

Darstellung der Einzelergebnisse der Immunglobulin M -
Bestimmung der Patientengruppe mit der Diagnose:
"Glomerulonephritis"

Erklärung siehe Abbildung 2a

in der akuten Phase eine auffallend große Zahl von Kindern ohne positiven IgD-Nachweis; bei 5 von 9 Patienten ließ sich kein IgD nachweisen (Tabelle 10). Der Mittelwert der positiven Nachweise war dagegen mit 46 I.E./ml deutlich erhöht (Abb. 2d). — Im Stadium 2 und 3 wurde wegen der geringen Anzahl der positiven Nachweis auf die Bestimmung der Mittelwerte verzichtet. — Im Stadium 4 konnte bei allen Patienten IgD nachgewiesen werden; alle Werte lagen zum Teil sehr klar über dem Mittelwert von 10,55 I.E./ml des Normalkollektivs. Der Mittelwert beträgt hier $35 \pm 12,2$ I.E./ml.

II. Vergleich der Immunglobulinspiegel von Lipoidnephrose- bzw. Glomerulonephritispatienten mit einem Normalkollektiv.

Zur besseren Übersicht und zum Vergleich sind in Abbildung 3a bis 3d die Mittelwerte der Einzelergebnisse, die von den Patienten in den Stadien 1 bis 4 gewonnen wurden, der Kontrollgruppe gegenübergestellt. Dabei fallen folgende Abweichungen besonders auf: Einmal sind bei den Lipoidnephrosen in der akuten Phase die IgG-Spiegel erheblich erniedrigt (Abb. 3a siehe auch Abb. 1a). Die obere Grenze der Standardabweichung (671mg%) liegt noch weit unterhalb der unteren Normgrenze (860mg%) und noch unterhalb der unteren Grenze der Standardabweichungen bei Glomerulonephritis (701mg%). Zum anderen ist eindrucksvoll die nur langsame Erholung der Mittelwerte bei den Lipoidnephrosen während des gesamten Beobachtungszeitraums dargestellt. So sind erst vier Monate nach Krankheits- resp. Rezidiv-

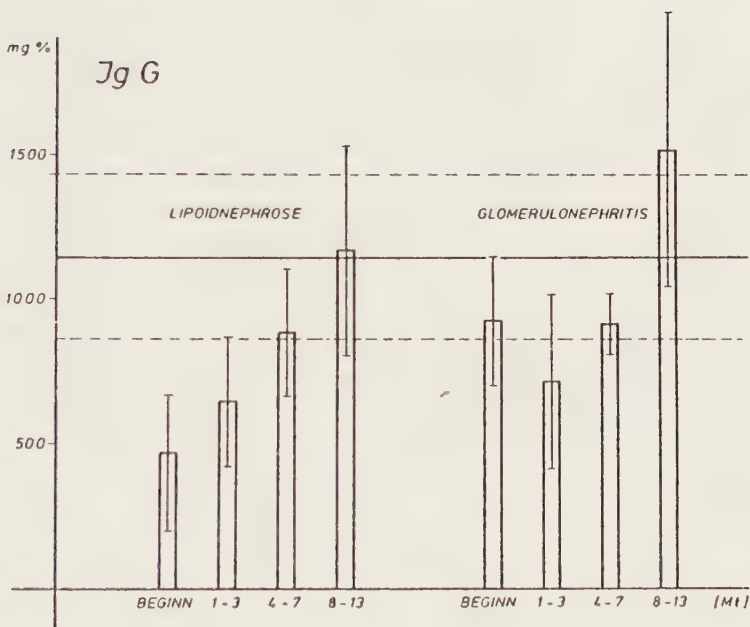


Abbildung 3a

Immunglobulin G - Bestimmung. Darstellung der Mittelwerte der Einzelergebnisse während der vier Stadien (Krankheitsbeginn, 1-3, 4-7 und 8-13 Monate (Mt) nach Krankheitsbeginn). Gegenübergestellt werden die Verläufe der beiden Patientengruppen mit den Diagnosen: "Lipoidnephrose" und "Glomerulonephritis". In den senkrechten Säulen der Mittelwerte sind die Standardabweichungen eingezeichnet. Die waagrechte durchgezogene Linie zeigt den Mittelwert des Normalkollektivs, die beiden gestrichelten Linien die dazu gehörigen Standardabweichungen.

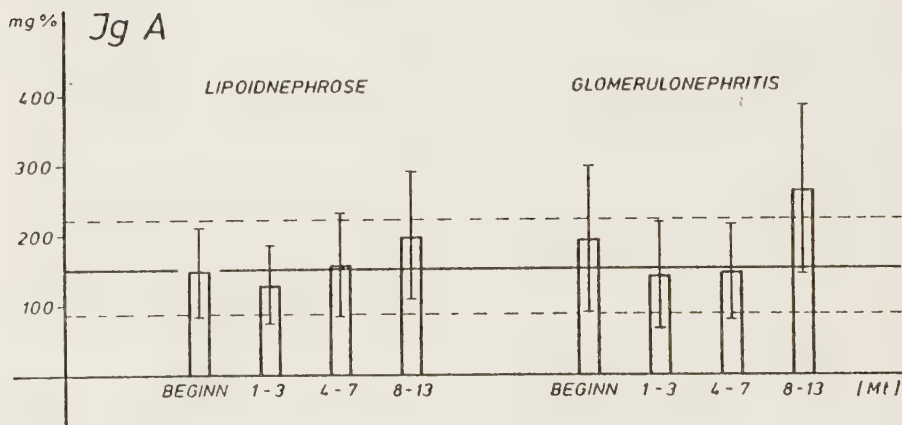


Abbildung 3b

Immunglobulin A - Bestimmung. Darstellung der Mittelwerte der Einzelergebnisse während der vier Stadien.

Erklärungen siehe Abbildung 3a

beginnen die ersten Werte im Normbereich nachzuweisen. Während der "inkompletten Remission" (Stadium 2) liegt der Mittelwert noch weit unter der Norm. — Im Vergleich hierzu fällt bei der Glomerulonephritis erst in Stadium 2 nach anfänglich nur wenig erniedrigten IgG-Spiegel der Mittelwert mit 717mg% unterhalb der Norm ab. Im Stadium 4 sind mit einem Mittelwert von 1518mg% im Vergleich zur Lipoidnephrose und zum Normalkollektiv deutlich überhöhte Werte zu verzeichnen. Der Vergleich der IgA-Mittelwerte zeigt weitgehend Normalbefunde (Abb. 3b); lediglich die Erhöhung über die Norm in Stadium 4 bei Glomerulonephritis ist auffällig.

Abbildung 3c zeigt die deutliche IgM-Erhöhung in der akuten Phase der Lipoidnephrosen (266mg%), im weiteren Verlauf liegen die Mittelwerte im oberen Normbereich. — Bei den Glomerulonephritiden findet man wie bei IgG und IgA im Zeitraum 8 bis 13 Monate nach Krankheitsbeginn einen Anstieg des Mittelwertes über die Norm.

Die IgD-Mittelwerte bei Patienten mit Lipoidnephrose bleiben während des gesamten Beobachtungszeitraums im Normbereich; wobei im Stadium 4 die obere Normgrenze erreicht wird (Abb. 3d). Für die Glomerulonephritis sind in Abb. 3d nur die Mittelwerte derjenigen Patienten dargestellt, die im akuten Krankheitsstadium bzw in der Phase "gesund" bzw. "klinisch stumm" einen positiven IgD-Spiegel aufwiesen; jedoch ist zu bedenken, daß im ersten Stadium fünf der neun untersuchten Patienten ohne nachweisbare IgD-Spiegel waren. Im

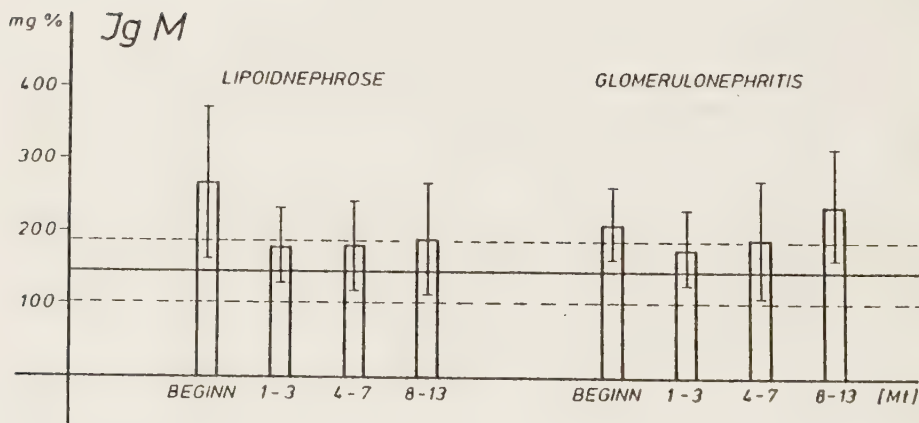


Abbildung 3c

Immunglobulin M - Bestimmung. Darstellung der Mittelwerte der Einzelergebnisse während der vier Stadien.

Erklärungen siehe Abbildung 3a

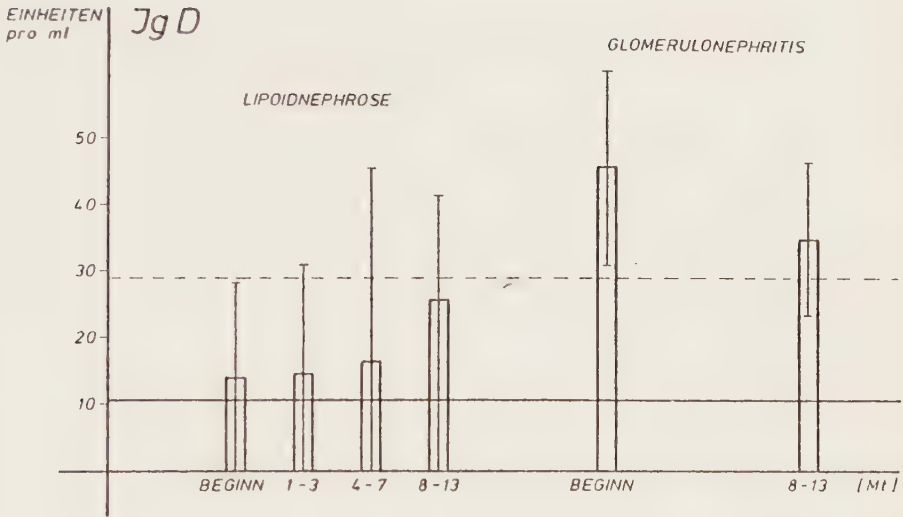


Abbildung 3d

Immunglobulin D - Bestimmung. Darstellung der Mittelwerte der Einzelergebnisse während der vier Stadien.

Erklärungen siehe Abbildung 3d

Stadium 4 liegt der Mittelwerte von neun Patienten mit 35 I.E./ml deutlich oberhalb der Norm.

III. Verlaufsbeobachtung der Immunglobulinspiegel.

In Abbildung 4a und 4b sind Verlaufsbeobachtungen der einzelnen Immunglobuline dargestellt. Dabei sind die Ergebnisse der Lipoidnephrose- und Glomerulonephritisgruppe übereinanderprojiziert. Aus Abb. 4a geht hervor, daß sich die Verlaufskurven der IgG-Spiegel bei beiden Erkrankungen deutlich unterscheiden. So zeigt sich eindrucksvoll das sehr langsame, kontinuierliche Ansteigen bei der Lipoidnephrose von den niedrigen Werten im akuten Krankheitsstadium bis auf Normalwerte nach Ablauf eines Jahres. Im Gegensatz hierzu zeigt die Glomerulonephritis einen bogenförmigen, nach oben konkaven Verlauf; zu Krankheitsbeginn findet man subnormale Werte, die in Phase 2 unter den Normbereich abfallen um dann in Stadium 4 steil über den Normbereich hinaus anzusteigen. — Für IgD ist in Abb. 4a bei den Lipoidnephrosepatienten nur das Verhalten der Mittelwerte der positiven IgD-Nachweise eingezeichnet. Hier ist ebenfalls ein leichter Anstieg zu erkennen, allerdings bewegen sich alle Werte im Normbereich. Würde man jedoch in die Mittelwertberechnungen die Nullbestimmungen mit einzubeziehen, ergäbe sich ein wesentlich steilerer Anstieg der Kurve von subnormalen Werten ausgehend. So wäre der Mittelwert im Stadium 1 bei 5,89 I.E./ml und würde über 10,92 I.E./ml und 15,38 I.E./ml auf 20,71 I.E. im Stadium 4 ansteigen. Damit würde das Verhalten von IgD dem von IgG entsprechen. Wegen der geringen

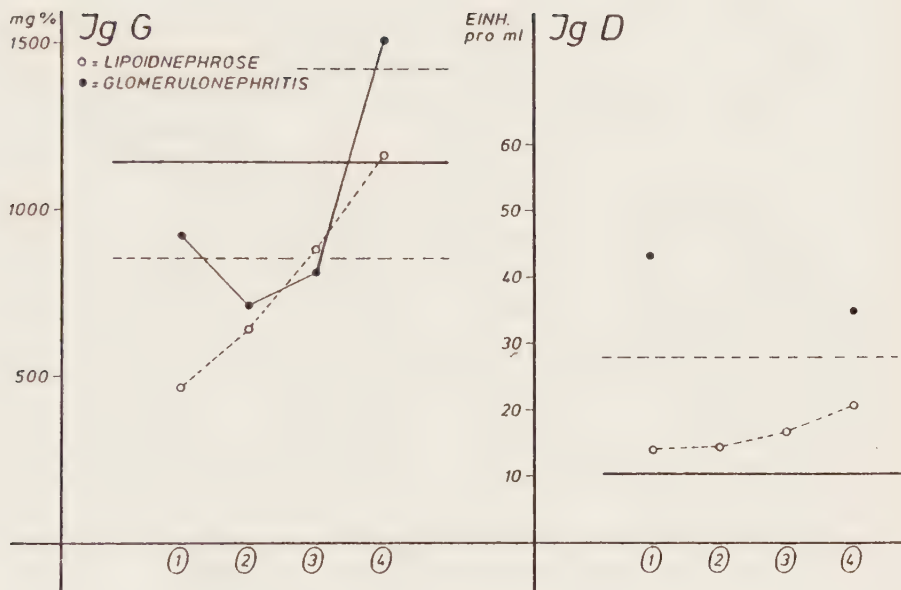


Abbildung 4a

Verlaufsbeobachtung der Mittelwerte während der Stadien 1 bis 4 bei IgG und IgD. Es wurden jeweils die Ergebnisse bei Lipoidnephrose und bei Glomerulonephritis übereinander projiziert. Eingezeichnet sind mit der durchgezogenen und den gestrichelten Linien der Mittelwert und die Standardabweichungen des Nomalkollektivs.

Anzahl an Bestimmungen wurde bei den Glomerulonephritiden auf Mittelwertbestimmungen zu Teil verzichtet. In Abbildung 4a ist lediglich für Stadium 1 und 4 der Mittelwert der positiven IgD-Nachweise eingezeichnet.

Abbildung 4b zeigt für IgA bei beiden Erkrankungsformen ein nahezu gleichmäßiges Bild, wobei sich fast alle Werte im Normbereich bewegen. Lediglich im Stadium 4 kommt es bei den Glomerulonephritiden zu einem deutlichen Anstieg über die Norm. Die Kurven der IgM-Bestimmung sind beide über den Normbereich angehoben. Auch hier erkennt man bei den Glomerulonephritiden den bogenförmigen, nach oben konkaven Verlauf: Absinken der Werte von Stadium 1 auf 2, dann wieder Anstieg bis auf deutlich erhöhte Werte in Stadium 4. Dagegen zeigen die Lipoidnephrosepatienten die stark erhöhten IgM-Serumspiegel nur in der akuten Krankheitsphase; in den folgenden Stadien normalisieren sie sich wieder.

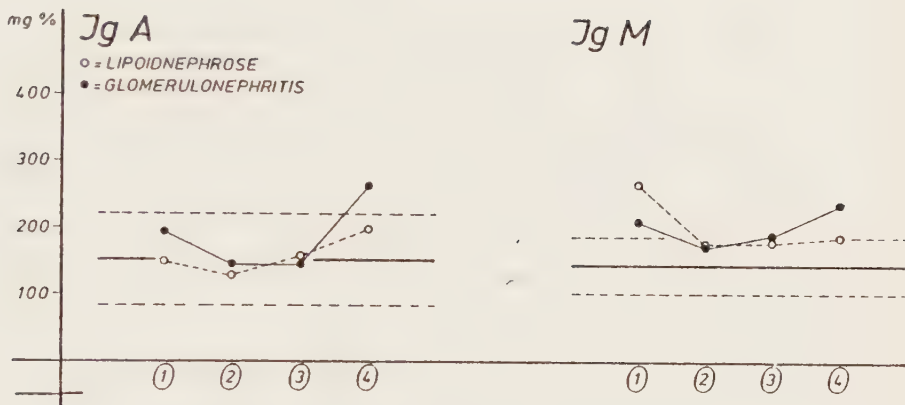


Abbildung 4b

Verlaufsbeobachtung der Mittelwerte während der Stadien 1 bis 4 bei IgA und IgM. Es wurden jeweils die Ergebnisse bei Lipoidnephrose und bei Glomerulonephritis übereinander projiziert. Eingezeichnet sind mit der durchgezogenen und den gestrichelten Linien der Mittelwert und die Standardabweichungen des Normalkollektivs.

D. D I S K U S S I O N

Über die Normalwerte der Immunglobuline IgG, IgA und IgM im Kindesalter liegen zahlreiche Arbeiten vor (39). Tabelle 11 zeigt die Ergebnisse einiger anderer Untersuchungen im Vergleich zu einer eigenen Kontrollgruppe, die aus hundert Kindern bestand. Dabei fallen die etwas höheren Werte des eigenen Kollektivs auf. LENNERT et al. (51) fanden Erhöhung der Immunglobuline bei Kindern mit chirurgischen Erkrankungen in der postoperativen Phase. Da sich bei unserer Kontrollgruppe der 100 Normalpersonen, die sich aus Kindern ohne nachweisliche immunologische Erkrankungen zusammensetzte, auch Kinder mit chirurgischen Erkrankungen befanden, lassen sich die mäßig erhöhten Ig-Spiegel damit erklären. Darüberhinaus weisen Serumspiegel der Immunglobuline im Kindesalter ohnehin starke individuelle Schwankungen auf (15 , 78 , 2). Letztendlich sind die Vergleiche internationaler Arbeiten deshalb schwierig,

Tabelle 11: Immunglobuline im Kindesalter

	IgG	IgA	IgM
UFFELMANN (84)	1016 $\pm$ 200	129 $\pm$ 42	110 $\pm$ 32
BERG (8)	1046 $\pm$ 240	97 $\pm$ 49	87 $\pm$ 34
GENOVA (29)	1032 $\pm$ 92	157 $\pm$ 63	92 $\pm$ 9
eigenes Kollektiv	1145 $\pm$ 285	152 $\pm$ 69	145 $\pm$ 42

weil erst in den letzten Jahren der von der WHO empfohlene "Research Standard" benutzt wird (67).

Die Aufstellung von Normalwerten für IgD ist insofern schwierig, da einmal nur sehr niedrige Spiegel im Serum vorliegen, zum anderen gesunde Kinder durchaus auch keine nachweisbaren IgD-Spiegel besitzen können. So ist IgD bei Kindern bis zu fünf Jahren nur in Einzelfällen, bei Kindern zwischen 5 und 14 Jahren in 72% zu finden, wobei sich die Konzentrationen nicht altersabhängig verhalten (62). Außerdem geht aus der Literatur und aus eigenen, hier mitgeteilten Beobachtungen hervor, daß es Normalindividuen mit abnormal hohem IgD-Niveau gibt (65). Der IgD-Mittelwert unserer Kontrollgruppe liegt bei 1,49mg%; im Vergleich dazu ist der von JOHANNSON (45) erhobene Wert mit 2,4mg% und der von ROGENTINE et al. (64) mit 2,5mg% etwas höher, während die von GERGELY und OTT gefundenen Serumspiegel unseren Werte entsprechen (31).

Die Langzeitbeobachtung der Immunglobulinspiegel von 46 Kindern mit Glomerulopathien bestätigt für die "akute Phase" im wesentlichen die bereits aus der Literatur bekannten Ergebnisse (29 , 1 , 33 , 27). Am auffallensten ist die deutliche IgG-Erniedrigung bei den Lipoidnephrose-Kindern. Sicherlich trägt der Immunglobulinverlust über die Nieren zur Verminderung der Serumspiegel bei. Dieser Verlust kann jedoch nicht die einzig Erklärung sein; denn manche Patienten weisen auch lange nach Remission der akuten Erkrankung ohne Anzeichen einer Proteinurie einen deutlich erniedrigten IgG-Spiegel

auf. Da niedrige IgG-Spiegel stimulierend auf das Immunsystem wirken und dieses zu gesteigerter Synthese anregen, müßte bei intaktem Immunsystem eine rasche Kompensation der niedrigen IgG-Spiegel erwartet werden (49).

Für eine Störung im Immunsystem spricht auch die Tatsache, daß Lipoidnephrose-Patienten in der akuten Phase hohe IgM-Konzentrationen aufweisen. Auch wenn angenommen wird, daß IgM mit seinem hohen Molekulargewicht nicht an der selektiven Proteinurie, d.h. einer Proteinurie von Eiweißsubstanzen mit niedrigem Molekulargewicht, beteiligt ist, so kann dadurch der beachtliche Konzentrationsanstieg nicht erklärt werden. Vielmehr scheint es möglich, daß die Ursache der IgM-Vermehrung in der Unfähigkeit der Umschaltung von IgM- auf IgG-Synthese liegt. es ist nämlich bekannt, daß Antigene zuerst die Produktion von IgM-Antikörpern stimulieren, bevor die Antikörperproduktion auf die Synthese von IgG und IgA umgestellt wird (60). Das Immunsystem wäre damit gezwungen, weiterhin vermehrt IgM zu produzieren.

Eingewendet werden könnte, daß die Immunglobulinveränderungen das Resultat der Glukkokortikoidtherapie sind. Jedoch sind die Ig-Spiegel schon vor Beginn der Therapie stark verändert; diese Veränderungen halten darüberhinaus auch nach Beendigung der Therapie noch längere Zeit an. Auch wenn man einen Glukkokortikoideffekt auf den IgG-Spiegel einräumen würde, so könnte durch ihre Wirkung zumindest nicht die Erhöhung des IgM-Spiegels erklärt

werden. Daher scheint die medikamentöse Therapie nicht für die in dieser Untersuchung beobachtete verzögerte Normalisierung der IgG-Spiegel verantwortlich zu sein.

Sensibilisierung mit einem Antigen läßt spezifische B-Zellen zu Plasmazellen transferieren, die der Produktionsort der spezifischen Antikörperbildung sind. Bei der Mehrzahl der Antigene (Thymusabhängige Antigene) jedoch ist für diesen Prozeß auch eine Mitwirkung der T-Zellen (Helferzellen) notwendig; ohne die Hilfsfunktion dieser, für das bestimmte Antigen spezifischen T-Zellen bleibt eine Antikörper-bildung aus. Jede B-Zelle kann - ohne Beeinflussung durch die T-Zelle - das Antigen über seine Rezeptoren binden. Jedoch scheint die Abwesenheit von T-Zellen eine besonders feste Bindung des Antigens durch die B-Zelle zu verhindern, was bei jenen B-Zellen der Fall ist, die Antikörper mit hoher Antigenaffinität, d.h. vor allem IgG produzieren. Auf der anderen Seite werden B-Zellen mit niedriger Antigenbindungskapazität, also Zellen, die weniger affine Antikörper produzieren, d.h. in erster Linie IgM, wenig durch die Anwesenheit oder das Fehlen von T-Zellen beeinflusst, was möglicherweise durch die rasche Abspaltung des Antigens vom Rezeptor ermöglicht wird (60). Zudem werden T-Zellen zur Produktion bestimmter unspezifischer Faktoren angeregt, die den Abbau von Antigenen durch Phagozyten beeinflussen. Hierdurch würden aus der direkten Umgebung der B-Zellen Antigene entfernt und die B-Zellen mit hoher Antigenaffinität vor der Inaktivierung durch das Antigen geschützt. Auf der anderen Seite kann eine überaus

hohe Aktivität bestimmter T-Zellen (Suppressor-Zellen) die Aktivierung von B-Zellen verhindern, sodaß keine Antikörper mehr produziert werden können (60). SHALHOUB (73) postulierte bei der Lipoidnephrose eine Störung im T-Zell-System, wobei innerhalb der T-Zellen eine Imbalanz besteht mit Hyperaktivität eines suppressiv wirkend T-Zell-Klones. Die Ergebnisse unserer Untersuchung würden diese Ansichten unterstützen, da diejenigen B-Zellen, die IgM bilden (T-Zell-unabhängig) ungestört produzieren (daher auch die hohen IgM-Spiegel), während die IgG-produzierenden B-Zellen, die ja mehr auf eine Unterstützung durch das T-Zell-System angewiesen sind, dazu nicht bzw. ^{nicht} wesentlich weniger in der Lage sind (24). SCHULTE-WISSERMANN et al. (72) haben bei Lipoidnephrose-Patienten während der akuten Phase eine verminderte zelluläre Reaktion nachgewiesen, die möglicherweise, entsprechend tierexperimentellen Befunden, durch Hyperaktivierung von Suppressorzellen bedingt ist. Möglicherweise stimulieren bestimmte virale Infektionen bei Lipoidnephrose-Patienten mehr die Suppressorzellen als die Helferzellen. Einen Hinweis auf eine virale bzw. infektiöse Genese geben die hohen IgM-Serumkonzentrationen; bei Mononukleose oder bei chronischen viralen Infektionen wurden ebenfalls erhöhte Serum-IgM-Spiegel beschrieben (80).

Ungeklärt bleibt in gewisser Weise, ob bei Kindern, die an einer Lipoidnephrose erkranken, eine Praediposition besteht und durch einen zusätzlichen Faktor wie z.B. eine Virusinfektion eine Lipoid-

nephrose ausgelöst wird, oder ob ein bestimmter genetischer Defekt im Immunsystem, z.B. bei den T-Zellen vorliegt. Die Theorie, daß es sich um einen angeborenen Defekt handelt, wird gestützt durch einen Vergleich mit einem Antikörpermangel-syndrom: der x-chromosomal-abhängigen Dysgamma-globulinämie Typ I. Hier findet man eine ähnliche Konstellation der Immunglobuline im Serum (hohes IgM und stark erniedrigtes IgG) (78). Auch hierbei erkranken häufiger Knaben; die Erkrankung beginnt im frühen Kindesalter und häufige, rezidivierende Infekte treten auf. Jedoch scheint die Tatsache, daß es bei der Lipoidnephrose zu Remissionen kommt und daß die Erkrankung praktisch in der Pubertät ausheilt (in der Pubertät tritt die Thymusinvolutions ein), dafür zu sprechen, daß eine Praedisposition besteht; hierbei scheint die primäre Störung vor allem den Thymus bzw. das T-Zell-system zu betreffen. Bei der Lipoidnephrose erkranken zweimal häufiger Knaben als Mädchen (37 , 41); entsprechend befanden sich in einer Studie von 55 Kindern mit idiopathischer Thymushyperplasie 42 männliche Patienten (16). Zudem erkranken die meisten Lipoidnephrose-Patienten in den ersten Lebensjahren, in einer Zeit also, in der die Thymusdrüse noch deutlich entwickelt ist und eine immunologische Reifung durchgemacht. Auf der anderen Seite kommt die während einer Maserinfektion zu beobachtende Remission einer funktionellen Thymektomie gleich, da hierbei histologisch ein Verlust der Mark-Rinden-Differenzierung sowie eine Thymozytenzerstörung nachweisbar sind (71).

Welche Bedeutung dem Immunglobulin D bei der Lipoidnephrose und der Glomerulonephritis im Hinblick auf die Pathogenese, aber auch als diagnostischem Kriterium zukommt, läßt sich bei der relativ geringen Anzahl der Fälle nicht sicher folgern. Zwei Ergebnisse unserer Untersuchung sind jedoch bemerkenswert: Bei beiden Erkrankungsformen kann in der akuten Phase bei über 50% der Patienten kein IgD nachgewiesen werden; im Normalkollektiv betrug der Anteil der "Nullbestimmungen" jedoch nur 17%. Auf der anderen Seite läßt sich bei den Patienten mit positivem IgD-Nachweis eine Erhöhung der Mittelwerte beobachten. Bei Lipoidnephrosen ist sogar während des gesamten Verlaufs, ähnlich wie bei IgM, eine leichte Erhöhung der IgD-Spiegel zu erkennen. Über die biologische Funktion und pathologische Bedeutung des IgD ist noch wenig bekannt (91). Erhöhte Werte wurden bisher nachgewiesen bei Patienten mit chronisch infektiösen Erkrankungen (65), bei einigen Autoimmunerkrankungen (61) und bei Patienten mit allergischen Erkrankungen (48).

Obwohl die veränderten Ig-Spiegel bei der Lipoidnephrose auf eine Störung im Immunsystem hinweisen, scheinen sie für die Erkrankung keine pathogenetische Bedeutung zu besitzen. Zwar haben GERBER et al. (30) IgE-Ablagerungen in den Glomerula gefunden; für eine regelmäßige oder auffallende Immunglobulinablagerung in den Glomerula konnte bisher jedoch kein Nachweis erbracht werden (42 , 25 , 32 , 63) — Im Gegensatz hierzu wird die glomeruläre Schädigung bei den Glomerulonephritiden

vom Immunkomplextyp durch Ablagerungen von Antigen-Antikörper-Komplexen in den Glomerula ausgelöst; generell kann man hierbei alle Immunglobulinarten finden (54 , 63 , 47). Zu einer manifesten Glomerulonephritis kommt es, wenn lösliche Antigen-Antikörper-Komplexe längere Zeit im Blut zirkulieren und sich im Glomerulum sekundär ablagern. Die Bildung solcher löslicher Antigen-Antikörper-Komplexe wird begünstigt durch die Produktion von Antikörpern mit niedriger Affinität (z.B. IgM). Einen Hinweis hierauf könnten die von uns beobachteten erhöhten IgM-Werte geben. In ähnlicher Weise, nämlich daß eine Störung im Immunsystem vorliegt, kann die Verminderung der Zahl der potentiell IgG-bildenden B-Zellen (70), bzw. die von uns in der akuten Phase beobachteten erniedrigten IgG-Spiegel gedeutet werden. Daß auch hierbei eine Störung im T-Zell-System eine Rolle spielen könnte, zeigt die Erkenntnis, daß bei der Immunkomplex-Nephritis die T-Zellen gegenüber den B-Zellen in ihrer Reaktivität relativ erniedrigt zu sein scheinen (71). Unsere Untersuchung zeigt zumindestens, daß die T-Zell-unabhängigen Immunglobuline (IgM) in der akuten Phase erhöht sind, die T-Zell-abhängigen (IgG) dagegen erniedrigt sind. Eine pathogenetische Bedeutung könnte gewissen Virusantigenen zukommen, zumal bei den meisten Immunkomplex-nephritiden der Säugetiere eine chronische Virusinfektion vorzuliegen scheint und da für die Viruselimination vorwiegend die zelluläre Immunreaktion verantwortlich ist. Bei der Glomerulonephritis mag eine genetische Disposition zu erniedrigter zel-

luläre Reaktivität mit der Folge einer verschlechterten Virusabwehr und der Bildung von zirkulierenden Immunkomplexen zu bestehen (72).

Die Erhöhung aller Immunglobuline in der 4. Phase bei den Glomerulonephritiden ist als Ausdruck der chronischen Erkrankung zu sehen: Durch die Persistenz der Antigene werden ständig Antikörper benötigt, das Immunsystem reagiert darauf (in gewisser Weise verzögert) mit einer gesteigerten Synthese (44). So kann z.B. der IgG-Spiegel im Rahmen chronischer Infektionen (chronische Hepatitis) die Normalwerte um das Vierfache übersteigen.

Wird die Konstellation der Immunglobuline zueinander für eine Aussage über die primäre glomeruläre Grunderkrankung herangezogen, so läßt sich mit gewisser Einschränkung abschließend folgendes sagen: Wenn die IgG- und IgM-Spiegel nahe beieinanderliegen (niedriges IgG und hohes IgM) und wenn zusätzlich die IgA- und IgD-Spiegel eher erniedrigt sind, handelt es sich am ehesten um eine Lipidnephrose. Sind dagegen die IgG-Spiegel nicht so deutlich erniedrigt, die IgM-Werte nicht erhöht und IgA sowie IgD eher erhöht, so liegt wahrscheinlich eine Glomerulonephritis vor.

E. Z U S A M M E N F A S S U N G

Bei 46 Kindern mit den nierenbiopsisch gesicherten Diagnosen: Lipoidnephrose bzw. Glomerulonephritis wurden während eines Zeitraums von zwei Jahren die Serumspiegel der Immunglobuline IgG, IgA, IgM und IgD bestimmt. Die mit Hilfe der Partigen-Platten-Methode gefundenen Werte wurden 4 Gruppen zugeordnet, die den einzelnen Phasen der Krankheitsverläufe entsprachen, vom akuten Beginn bis zum Zeitpunkt klinischer Normalisierung. Durch diese Langzeitbeobachtung wurde das Verhalten der Immunglobuline in Abhängigkeit von der glomerulären Grunderkrankung zum Zeitpunkt des akuten Krankheitsbeginns und über einen längeren Zeitraum danach aufgezeigt.

Das auffallenste Ergebnis bei der Lipoidnephrose ist die starke Erniedrigung von IgG bei Krankheitsbeginn und die nur zögernde, mehrere Monate dauernde Erholung der IgG-Serumspiegel, sowie die in der akuten Phase deutlich erhöhten IgM-Spiegel, mit ebenfalls zögernder Normalisierung. IgD verhielt sich ähnlich wie IgM; IgA blieb weitgehend normal. Bei den Glomerulonephritiden findet man Monate nach Krankheitsbeginn eine deutliche Erhöhung aller Immunglobuline, als Ausdruck der chronischen Erkrankung bzw. als Antwort des Immunsystems auf den persistierenden Antigenstimulus.

Die Ergebnisse bei den Lipoidnephrosekindern werden diskutiert im Hinblick auf die Theorie eines möglichen Defekts im Immunsystem, in erster Linie bei

den T-Zellen; möglicherweise besteht eine Imbalanz innerhalb der T-Zellen mit Hyperaktivität eines Suppressor-T-Zellklones, wobei bestimmte virale Infektionen diese Suppressorzellen aktivieren könnten. Bei der Glomerulonephritis mag eine genetische Disposition zu erniedrigter zellulärer Reaktivität mit der Folge der Bildung von zirkulierenden Immunkomplexen zu bestehen.

Die Bestimmung der Immunglobuline zur Klärung der Diagnose bei glomerulären Erkrankungen im Kindesalter erscheint sinnvoll, da aus der Konstellation der Immunglobuline zueinander möglicherweise eine Aussage über die Grunderkrankung gemacht werden kann.

F. A N H A N G

Tabellarische Auflistung der Einzelergebnisse.

Lipoidnephrose Phase 1			
IgG	IgA	IgM	IgD
561mg%	205mg%	163mg%	5,01.E./ml
624	120	115	0
443	109	135	0
530	132	178	9,0
790	258	455	5,0
501	220	430	/
210	191	346	0
164	139	356	0
859	145	252	/
624	157	279	5,0
531	212	377	0
283	250	430	1,0
125	10	251	0
415	227	244	/
280	132	275	0
232	114	210	0
688	227	178	0
472	132	108	38,5
501	164	95	/
656	227	77	0
144	139	449	0
387	109	252	0
656	170	235	20,8
283	109	235	17,5
789	82	307	41,5
387	98	251	0
501	139	279	/
283	227	336	0
334	31	279	9,0
690	220	336	1,0
n=31	n=31	n=31	n=11
$\bar{x}=468,87$	$\bar{x}=148,16$	$\bar{x}=266,42$	$\bar{x}=13,94$
s=201,79	s= 64,77	s=104,99	s=14,3

Lipoidnephrose Phase 2			
IgG	IgA	IgM	IgD
755mg%	132mg%	135mg%	1,01.E./ml
560	109	135	49,0
895	164	235	0,1
688	145	202	9,0
824	132	114	0,1
561	14	202	1,0
334	126	163	/
360	62	135	/
387	72	149	0
360	72	156	0
360	120	244	/
656	164	83	/
500	132	156	32,0
755	220	235	9,0
624	77	226	0
930	115	274	29,0
531	109	121	14,5
1045	177	186	1,0
755	227	218	0
n=20	n=20	n=20	n=12
$\bar{x}=642,5$	$\bar{x}=128,7$	$\bar{x}=179,4$	$\bar{x}=14,56$
s=221,86	s=55,63	s= 51,7	s=16,35

Lipoidnephrose Phase 3			
IgG	IgA	IgM	IgD
1005mg%	274mg%	252ng%	1,01.E./ml
1325	274	252	1,0
721	103	121	0,1
895	98	171	1,0
1080	177	252	1,0
895	170	210	112,0
932	145	135	/
590	18	164	9,0
531	87	135	0
624	170	95	23,5
789	227	66	0,1
824	109	171	/
895	220	288	17,5
688	53	156	17,5
1080	212	218	29,0
895	145	178	9,0
1245	198	202	9,0
n=17	n=17	n=17	n=14
$\bar{x}=883,18$	$\bar{x}=157,65$	$\bar{x}=180,35$	$\bar{x}=16,48$
s=220,13	s= 73,19	s= 60,62	s=29,08

Lipoidnephrose Phase 4			
IgG	IgA	IgM	IgD
930mg%	151mg%	149mg%	0,1 I.E./ml
1325	151	252	9,0
1160	145	178	17,5
1200	307	397	7,0
1005	235	142	68,5
1160	132	128	51,0
1240	170	135	17,5
1045	235	142	26,0
690	273	202	26,0
895	198	77	0,1
1285	191	279	/
2410	23	227	12,0
825	177	244	2,5
1200	388	156	23,5
1120	360	170	1,0
1160	132	120	49,0
1244	126	218	/
n=17	n=17	n=17	n=15
$\bar{x}=1170,24$	$\bar{x}=199,65$	$\bar{x}=189,18$	$\bar{x}=20,71$
s=363,6	s= 92,05	s= 75,97	s=20,8

Glomerulonephritis Phase 1			
IgG	IgA	IgM	IgD
1285mg%	265mg%	261mg%	/
859	198	163	61,5 I.E./ml
824	139	202	0
824	152	135	0
688	227	244	0
1045	405	227	29,0
1122	235	252	55,0
624	77	210	/
1244	62	288	0
561	332	252	/
1005	48	128	38,5
969	151	171	0
969	220	202	/
n=13	n=13	n=13	n=4
$\bar{x}=924,85$	$\bar{x}=193,15$	$\bar{x}=210,38$	$\bar{x}=46,0$
s=223,94	s=104,53	s= 49,89	s=14,91

Glomerulonephritis Phase 2			
IgG	IgA	IgM	IgD
970mg%	220mg%	186mg%	1,01.E./ml
1162	212	252	/
415	205	178	/
360	98	149	0
859	87	210	29,0
795	22	178	0,1
500	151	83	1,0
n=7	n=7	n=7	n=4
$\bar{x}=717,29$	$\bar{x}=142,14$	$\bar{x}=176,57$	
s=302,6	s= 75,71	S= 52,31	

Glomerulonephritis Phase 3			
IgG	IgA	IgM	IgD
895mg%	198mg%	128mg%	0,11.E./ml
930	87	307	23,5
1045	87	163	0,1
790	212	156	2,5
n=4	n=4	n=4	n=4
$\bar{x}=915,0$	$\bar{x}=146,0$	$\bar{x}=188,5$	
s=105,12	s= 68,36	s= 80,43	

Glomerulonephritis Phase 4			
IgG	IgA	IgM	IgD
1780mg%	415mg%	377mg%	38,5I.E./ml
1285	324	307	41,5
2175	370	270	14,6
790	258	178	36,0
1120	120	261	23,5
1970	332	178	32,0
1240	62	202	38,5
1375	177	135	58,5
1975	315	218	32,0
n=9	n=9	n=9	n=9
$\bar{x}=1518,0$	$\bar{x}=263,67$	$\bar{x}=236,22$	$\bar{x}=35,0$
s= 470,36	s=119,38	s= 75,09	s=12,2

G. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. ADO M.A.: Blood serum immunoglobulins in patients with nephrotic glomerulonephritis; Vestnik Akademii Meditsinskikh Nauk SSSR Moskva 25 (1970) 26 - 29
2. ALLANSMITH M., McClellan B.H., Butterworth M., Maloney J.R.: The development of immunoglobulin in man; Pediatrics Vol.72/2 (1968) 276 - 290
3. ANDERSON S.G.: Measurements of concentrations of human serum immunoglobulins; Eur.J.Immunol. 1 (1971) 224
4. BARNETT H.L.: Pediatric nephrology: scientific study of kidneys and their diseases in infants and children; Arch.dis.child. 41 (1966) 229
5. BARRATT T.M., Turner M.W., Johansson S.G.O.: Urinary excretion of immunoglobulin E in the nephrotic syndrome and atopic eczema; Lancet II 7721 (1971) 402 - 403
6. BECKER W.: Determination of antisera titres using the single radial immunodiffusion method; Immunochemistry 6 (1969) 539 - 546
7. BEREGI E., Varga I.: Clinical and histopathological studies in human renal disease; Acta Medica Acad. Scientiarum Hungaricae 28 (1971) 341 - 351
8. BERG T., Johansson S.G.O.: Immunoglobulin levels during childhood with special regard to IgE; Acta Paediat.Scand. 58 (1969) 513 - 524

9. BERGER J.: IgA glomerular deposits in renal disease; Transpl.Proc. 1 (1969) 939
10. BLÄKER F.: Immunpathologie glomerulärer Nierenerkrankungen des Menschen; Mschr.Kinderheilk. 122 (1974) 741 - 747
11. BOESKEN W.H.: Die Pathogenität zirkulierender Antigen-Antikörper-Komplexe; aus Nephrologie in Klinik und Praxis; Dustri-Verlag, München-Deisenhofen 1 (1974) 31 - 45
12. BOHLE A., Buchborn E., Edel H.H.: Morphologisch Klinischer Beitrag zum Verlauf einer akuten membranösen Glomerulonephritis (sog.Lipidnephrose); Virchows Archiv Abt.A Path.Anat. 347 (1969) 316
13. BOHLE A.: Zur Morphologie, Klinik und Prognose der verschiedenen Glomerulonephritisformen; Klinikarzt 5 (1976) 822 - 836
14. BOHLE A., Buchborn E., Edel H.H., Renner E. et al.: Zur pathologischen Anatomie und Klinik der Glomerulonephritis; I. Die akuten und perakuten Glomerulonephritiden; Klin.Wschr.47 (1969) 733-742
15. BUCKLEY R.H., Dees S., O'Fallon W.M.: Serum Immunoglobulins: I.Levels in normal children and in uncomplicated childhood allergy; Pediatrics Vol. 41/3 (1968) 600 - 611
16. CAFFEY J., Sibey R.: Regrowth and overgrowth of the thymus after atrophy induced by the oral administration of adrenocorticoids to human infants; Pediatrics 26 (1960) 762

17. CAMERON J.S.: Glomerulonephritis in children;
Paediatrician 4 (1975) 16 - 25
18. CAMERON J.S., Blandford G.: The simple assessment of selektivty in heavy proteinuria;
Lancet 2 (1966) 242
19. CAMERON J.S.: Brighth-s disease today: The pathogenesis and treatment of Glomerulonephritis I., II., III.; British Medical Journal 4 (1972) 87 - 90, 160 - 163, 217 - 220.
20. CHURG J., Grishman E., Goldstein M.H., Yunis S.L., et al.: Idiopathic nephrotic syndrome in adults; New Engl.J.Med. 272 (1965) 165
21. CHURG J., Habib R., White R.H.R.: Pathology of the nephrotic syndrome in children;
Lancet 1 (1970) 1299 - 1302
22. CLAUSS G., Ebner H.: Grundlagen der Statistik für Psychologen, Pädagogen und Soziologen; Harri-Deutsch-Verlag Frankfurt (1971) 63 - 91
23. COCHRANE C.G., Hawkins D.: Studies on circulating immune complexes III. Factors governing the ability of circulating complexes to localize in blood vessels; J.Exper.Med. 127 (1968) 137
24. DAVIE J.M., Paul W.E.: Role of T-Lymphocytes in humoral immune response. I. Proliferation of B-Lymphocytes in thymus-deprived mice; J.Immunol. 113 (1974) 1438 - 1445

25. DRUMMOND K.N., Michael A.F., Good R.A., et al.:
The nephrotic syndrome: Immunologic, clinical
and pathologic correlations; J.clin.invest.
45 (1966) 620 - 630
26. EARLE D.P.: Glomerulonephritis: Clinical aspects;
Bull.N.Y.Acad.Med. 46 Vol.10 (1970) 749 - 760
27. FYDRYK J.: Serum immunoglobulin levels in child-
ren with nephrotic syndrome treated with
cyclophosphamide; Ped.Pol. 6 (1974) 679 - 685
28. GAUTIER E., Habib R.: Das nephrotische Syndrom;
in Opitz H., Schmitz F.: Handbuch der Kinder-
heilkunde VII Springer-Verlag (1968) 1102-1135
29. GENOVA R., Tamborino G.: Variazioni delle im-
munoglobulin sieriche in soggetti nefropatici
trattati con immunodepressori e corticosteroidi;
Clin.Pediatr. 53/10 (1971) 351 - 362
30. GERBER M.A., Paronetto F.: IgE in glomeruli
of patients with nephrotic syndrome; Lancet
I 7709 (1971) 1097 - 1099
31. GERGELY J., Ott H.H.: Immunglobuline und Immuno-
pathien; Gustav Fischer Verlag, Stuttgart
(1975) 43
32. GESSLER U.: Immunologische Differenzierung und
Behandlung der Glomerulonephritis; Münch.Med.
Wschr. 115 (1973) Nr.39 p.1694

33. GIANGIACOMI J., Cleary T.G., Cole B.R., Hoff-
sten P.: Serum immunoglobulins in the neph-
rotic syndrome; N.Engl.J.Med. 293 (1975) 8-12

34. GÖRTZ W.: Untersuchung über das IgE am Glome-
rulum und im Serum bei Lipoidnephrose und
Glomerulonephritiden; Inauguraldissertation,
Mainz (1975)

35. GÖTZ H., Kirschbaum R.: Die Immunglobuline
gamma D (IgD) und gamma E (IgE); Med.Klin.
66 (1971) 1749 - 1757

36. HABIB R., Michielsen P., DeMontera E. et al.:
Clinical, microscopic and electron microscop-
ic data in the nephrotic syndrome of unknown
origin, In: A Ciba Foundation Symposium of
Renal Biopsy; London J. and A.Churchill Ltd.
(1961)

37. HABIB R.: Classification anatomique des néphro-
pathies glomérulaires; Päd.Fortbildungskurse
28 (1970) 3 - 47

38. HAMMER D.K.: Experimental glomerulonephritis
II. Immunologic events in the pathogenesis
of nephrotoxic serum nephritis in rats; Journal
of experimental medicine 117 (1963) 1019

39. HEIN H.: Normwerte und Untergruppen der Immun-
globuline; Fortschr.Med. 87/1 (1969) 17 - 25

40. HENNY C.S., Welchser H.D., et al.: Studies on
human IgD II.; Immunochemistry 6 (1969) 445-449

41. HEYMAN W., Makker S.P., Poat R.S.: The preponderance of males in the idiopathic nephrotic syndrome of childhood; Pediatrics 50 (1972) 814
42. HOPPER J., Ryan P., Lee J.G., Rosenau W.: Lipoid-nephrosis in 31 adult patients. Renal biopsy study by light, electron and fluorescence microscopy with experience in treatment; Medicine (Baltimore) 49 (1970) 321 - 336
43. HUBER H., Braunsteiner H.: Funktion und Bildungszellen von Immunglobulinen; Dtsch.med. Wschr. 97 (1972) 292 - 296
44. HUMPHREY J.H., White R.G.: Kurzes Lehrbuch der Immunologie; Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1972) 204
45. JOHANNSON G.S.O., Berg T.: Immunoglobulin levels in healthy children; Acta Paed.Scand. 56 (1967) 572 - 579
46. KAMPF D., Baethke R.: Zur Therapie der Glomerulonephritis mit Corticosteroiden und Immundepressiva; Dtsch.med.Wschr. 99 (1974) 1151 - 1156
47. KOFFLER D., Paronetto F.: Immunofluorescent localization of immunoglobulins, complement and fibrinogen in human disease. II. Acute, subacute and chronic glomerulonephritis; J.clin.invest. 44 (1965) 10

48. KOHLER P.F., Farr R.S.: Quantitative comparison of immunglobulins in atopic (reaginic) and nonatopic (non reaginic) individuals. Higher gamma-D levels in atopic sera; J.Allerg. 39 (1967) 311

49. KRULL G., Bahlmann J., Deicher H., Krull P.: Differenzierung sekundärer Immunglobulinmangelsyndrome des Erwachsenen durch quantitative IgM-Bestimmung im Serum; Klin.Wschr. 52 (1974) 170 - 174

50. KUIJTEN R.H., Tiddeus H.A.: Glomerulärer Erkrankungen im Kindesalter; Actuelle Urologie 3 (1972) 175 - 195

51. LENNERT K.A., Kollmar M., Hupe H.: Verhalten der Immunglobuline G, A und M, des beta 1-C-Globulins, des alpha 2-Antitrypsins und des alpha 1-Makroglobulins bei Kindern vor und nach operativen Eingriffen; Mschr.Kinderheilk. 121 (1973) 151 - 154

52. LESLIE G.A., Swate T.E.: Structure and biologic functions of human IgD. I. The presence of immunoglobulin D in human cord sera; J.immunol. 109 (1972) 47

53. LEWIS E.J., Couser W.G.: The immunologic basis of human renal disease; Pediat.Clin.N.Amer. 18 (1971) 467 - 507

54. LEWIS E.J., Busch G.J., et al.: Gamma-G-globulin subgroup composition of the glomerular deposits in human renal disease; J.of clin.invest. 49 (1970) 1130 - 1113

55. MANCINI G., Carbonera A.O., Heremans J.F.:
Immunochemical quantitation of antigens by
single radial immunodiffusions; Immuno-
chemistry 2 (1965) 235 - 254

56. MCCLUSKEY R.T.: Evidence for immunologic mecha-
nisms in several forms of human glomerular
disease; Bul.N.Y.Acad.Med. 10 (1970) 769 - 788

57. MCCINTOSH R.M., Tingolf B., Kaufman D. et al.:
Immunhistology in renal disease; Quarterly
Journal of Medicine, New Series XL, 159
(1971) 385 - 390

58. MERRILL J.P.: Glomerulonephritis I, II, III;
The New Engl.J.of Med. 290 (1974) 257 - 266,
313 - 319, 374 - 381

59. MICHAEL A.F., McClean R.H., Roy L.P., et al.:
Immunologic aspects of the nephrotic syndrome;
Kidney Int. 3 (1973) 105 - 115

60. MILLER J.F.A.P.: Der Thymus in der Immunität;
Paul Ehrlich-Preis Vortrag (1974)

61. ONODERA S., Shibata A., Miura A.B., et al.:
Quantitative determination of serum immuno-
globulin D in gammopathy; Tohoku J.exp.Med.
95 (1968) 145 - 151

62. RAUER U., Freund R.: Normalwerte von Immunglo-
bulinen im Kindesalter; Mschr.Kinderheilk.
117 (1969) 559 - 563

63. RICHET G.: Korrelation von klinischen, histologischen und immunologischen Befunden bei Glomerulonephritiden, aus Nephrologie in Klinik und Praxis; Dustri-Verlag, München-Deisenhofen 1 (1974) 79 -84
64. ROGENTINE jr. G.N., Rowe D.S., Bradley J. et al.: Metabolism of human Immunoglobulin D (IgD); J.clin.invest. 45 (1966) 1467
65. ROWE D.S., Fahey J.L.: A new class of human immunoglobulins; J.experimental medicine 121 (1965) 185 - 199
66. ROWE D.S., Dolder F., Welchser H.D.: Studies human IgD I.; Immunochemistry 6 (1969) 437 - 443
67. ROWE D.S., Anderson S.G., Grab B.: A researche standard for human serum immunoglobulins IgG, IgA and IgM; Bull.Wld.Hlth.Org. 42 (1970) 535
68. ROWE D.S., Anderson S.G., Tackett L.: A researche standard for human serum immunoglobulin D; Bull.Wld.Hlth.Org. 43 (1970) 607-609
69. SCARPIONI L.: The value of protien clearance in prognosis of nephrotic syndrome; La Ricerca clin.Lab. 10 (1970) 114
70. SCHOFFER O.: Untersuchung über das Verhalten der B-Lymphozyten bei Kindern mit Glomerulopathien sicherer und fraglicher immunologischer Genese; Inauguraldissertation Mainz (1976)

71. SCHULTE-WISSERMANN H., Lemmel E.M., Reitz M.:
Nephrotic syndrome of childhood and disorder of
T-cell function; Eur.J.Pediatr. 124 (1977) 121 - 128

72. SCHULTE-WISSERMANN H., Lemmel E.M., Reitz M., et al.:
Untersuchung zur zellulären Reaktivität an Patienten
mit nephrotischem Syndrom und Glomerulonephritis
in verschiedenen Krankheitsphasen; Mschr.Kinder-
heilk. 123 (1975) 485 - 486

73. SHALHOUB R.J.: Pathogenesis of lipoid nephrosis:
a disorder of T-cell function; Lancet 2 (1974)
556 - 560

74. SHERMAN R.L., Susin M., Wechsler M.E., et al.:
Lipoid nephrosis in Hodgkin's disease; Amer.J.Med.
52 (1972) 699

75. SIMMONS P.: Quantitation of plasma proteins in low
concentration using RID (radial immuno diffusion);
Clin.chim.acta 35 (1971) 53

76. SOOTHILL J.F.: Is steroid sensitive nephrotic syn-
drome an immunopathological disease? ; in II. INT.
Symp.Paediat.Nephrology, Sandoz Edition (1971) 65

77. SPIRO D.: The structural basis of proteinuria
in man: Electron microscopic studies of
renal biopsy specimens from patients with
lipoid nephrosis, amyloidosis and subacute
and chronic glomerulonephritis; Amer.J.Path.
35 (1959) 47

78. STIEHM R.E., Fudenberg H.H.: Serum levels of immunoglobulins in healthy and disease; a survey; Pediatrics Vol. 37/5 Part I. (1966) 715 - 727
79. STRAUB E.: Zum nephrotischen Syndrom im Kindesalter; Ärzteblatt von Rheinland-Pfalz 3 (1975) 181 - 183
80. SUTTON R.N.P., Reynolds K., Almond J.P., et al.: Immunoglobulins and EB-virus antibodies in infectious mononucleosis; Clin.exp.immunol. 13 (1973) 359 - 366
81. THOENES G.H.: Die Immunhistologie der Glomerulonephritis; Klin.Wschr. 51 (1973) 739 - 747
82. THOENES G.H.: Immunhistologische Befunde bei Minimalveränderungen und fokal sklerosierenden Glomerulopathie mit nephrotischem Syndrom; Klin.Wschr. 52 (1974) 371 - 378
83. THOENES W.: Pathomorphologische Prinzipien und Formen der Glomerulonephritis; Mschr.Kinderheilk. 122 (1974) 728 - 740
84. UFFELMANN J.A., Engelhard W.E., Jollif C.R.: Quantitation of immunoglobulins in normal children; Clin.chim.acta 28 (1970) 185 - 192
85. UNANUE E.A., Dixon F.J.: Experimental Glomerulonephritis: Immunologic events and pathogenetic mechanisms; Advances Immunol. 6 (1967) 1 - 90

86. VORLAENDER K.O.: Grundprinzipien der Immunabwehr und ihre Störungen; Therapiewoche 10 (1975) 1115 - 1136

87. WEHNER H., Renner E., Edel H.H., et al.: Zur pathologischen Anatomie und Klinik der Glomerulonephritiden II. Die postakuten und chronischen Glomerulonephritiden; Klin.Wschr. 47 (1969) 742 - 752

88. WHITE R.H.R., Glasgow E.F., Mills R.J.: Clinico-pathological study of nephrotic syndrome in childhood; Lancet I. 7661 (1970) 1353 - 1359

89. WITTIG H.J., Goldmann A.S.: Nephrotic syndrome associated with inhaled allergens; Lancet 1 (1970) 542 - 543

90. ZOLLINGER H.U.: Morphologische Nosologie der Glomerulonephritiden; Beitr.Path. 143 (1971) 395 - 406

91. IgD, a Review; Immunol.Rev. 37 (1977)

92. RUBIN M.I., Barratt T.M.: Pediatric nephrology; Williams and Wilkens, Baltimore (1975)

Herrn Professor Straub danke ich für die freundliche
Überlassung des Themas.

Herrn Dr.Schulte-Wissermann danke ich für die außer-
ordentlich hilfreiche Unterstützung.

II. L E B E N S L A U F

- 24.7.1949 geboren in Emetzheim als Sohn des Pfarrers
Hans Kipfmüller und seiner Frau Maria,
geborene Kreuzer
- 1955-1969 Besuch von Volksschule und Gymnasium
- 2.6.1969 Abitur am musischen Zweig der Viktoria-
schule in Darmstadt
- 1969-1976 Studium der Medizin an der Johannes-
Gutenberg-Universität in Mainz
- 4.10.1971 Naturwissenschaftliche Vorprüfung
- 27.3.1973 Ärztliche Vorprüfung
- 29.6.1973 Heirat mit Geraldine Stark
- 8.7.1976 Beendigung des Studiums mit dem Staats-
examen
- 28.7.1976 Geburt unseres Sohnes Sebastian
- 1.9.1976- Medizinalassistent in der Anaesthesieab-
teilung der städt.Kliniken Wiesbaden und
14.10.1977 in der chirurgischen und internen Abtei-
lung des Krankenhaus. Ingelheim
- 6.6.1978 Geburt unseres Sohnes Korbinian
- seit dem 15.10.1977 bin ich als Assistenzarzt in der
Weiterbildung zum Facharzt für Chirurgie an den
Kliniken der Landeshauptstadt Wiesbaden.

